FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1958

THÈSE

N° 264

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'UNIVERSITÉ)

PAR

Xénophon KONDAKIS

Né le 7 Septembre 1932, à ATHÈNES (Grèce)

présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU DIABETE DE L'HEMOCHROMATOSE IDIOPATHIQUE ESSAI PATHOGENIQUE ET DIAGNOSTIQUE DE LA MALADIE

Président : Monsieur L. JUSTIN-BESANÇON (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir Delavigne

PARIS VI

1958

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1958 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Université)

par

Xénophon KONDAKIS

né le 7 septembre 1932 à Athènes (Grèce)

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU DIABETE DE L'HEMOCHROMATOSE IDIOPATHIQUE. ESSAI PATHOGENIQUE ET DIAGNOSTIQUE DE LA MALADIE

-:-:-

Président : Monsieur L. JUSTIN-BESANÇON
(Professeur)

-:-

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1958.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. BENARD, BROCQ, CADENAT, CHABROL, CHAMPY, CHEVALLIER, CHEVASSU, DEBRE, DELBET, DONZELOT, GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, HAZARD, HEUYER, LAROCHE G., LAUBRY, LEMAITRE, LEVY-SOLAL, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MONDOR. MONOD, MULON, OLIVIER, OMBREDANNE, STROHL, TANON, VELTER.

DOYEN ..... Léon BINET
Membre de l'Institut
ASSESSEUR ..... Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER
Anatomie pathologique	DELARUE
Bactériologie	FASQUELLE
Biologie app. à l'Education phys. et aux Sports	CHAILLET-BERT
Biologie Médicale	FAUVERT
Cancérologie méd., sociale	BERNARD J.
Carcinologie	REDON
Chimie Méd.	JAYLE
Clinique Chir. — Hôtel-Dieu	MENEGAUX
Clinique Chir. — Salpêtrière	MOULONGUET
Clinique Chir. — Cochin	QUENU
Clinique Chir. — Beaujon	SICARD
Clinique Chir. cardio-vasculaire	G. d'ALLAINES
Clinique Chir. réparatrice et orthop.	MERLE d'AUBIGNE
Clinique de Cardiologie	MOUQUIN
Clinique Chir. infantile et d'orthop.	FEVRE
Clinique Chir. pleuro-pulm.	MATHEY
Clinique de la Tuberculose	BERNARD Et.
Clinique de neuro-chir.	PETIT-DUTAILLIS
Clinique de Puériculture.	LELONG
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS
Clinique des mal. du sang	MARCHAL
Clinique mal. du système nerv.	ALAJOUANINE
Clinique des maladies des enf.	CATHALA
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET

MM.

Clinique des Maladies mentales et de l'encéphale	DELAY
Clinique du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO
Cliniques Médicales	BARIETY JUSTIN-BESANÇON MOREAU de GENNES
Clinique Méd.hydro-climat.thérap.	DEBRAY
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR-VALLERY RADOT
Cliniques obstétricales	LANTUEJOUL VARANGOT LACOMME
Clinique ophtalmologique	RENARD
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX
Clinique rhumatologique	COSTE
Clinique stomatologique	DECHAUME
Clinique urologique	FEY
Embryologie	GIROUD
Génétique	LAMY
Histoire de la Méd. et de la Chir.	SOULIE
Histologie	VERNE
Hygiène et Clinique 1ère Enfance	TURPIN
Hygiène et Méd. Préventive	JOANNON
Médecine du Travail	DESOILLE
Médecine Légale	PIEDELIEVRE
Parasitologie et hist.nat.Méd.	GALLIARD
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE
Pathologie exotique	LAVIER
Path. expérimentale et comparée	LENEGRE
Path. Hum. et Immun. exp.	MERKLEN
Pathologie médicale	DECOURT
Path. et Thérapeut. générales	GARCIN
Pédiatrie sociale	JULIEN MARIE
Pharmacologie et matière méd.	CHEYMOL
Physico-chimie méd.	N...
Physiologie	BINET
Physique médicale	DOGNON
Problèmes alimentaires (ch.t.pers.)	HAMBURGER
Radiologie médicale	DESGREZ
Technique chirurgicale	PATEL
Thérapeutique	BROUET
Thérapeutique chirurgicale	SENEQUE
Thérapeutique médicale	LEMAIRE

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE
MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

	MM.
Anatomie	CABROL
	DEBEYRE
	DELMAS
	OLIVIER G.
Ana.Path.	Melle GAUTHIER V.
	BUSSER
	GOUYGOU
Bactériologie	CHRISTOL
	NEVOT
Biol. Méd.	BOURLIERE
Chimie méd.	ETTORI
	POLONOVSKI J.
Dermato-syph.	DUPERRAT
Embryologie	TUCHMANN
Histologie	COUJARD
	N.
Hydrologie	CORNET
Hygiène	BOYER
	DEPARIS
Mal.infect.	BASTIN
Médecine légale et du Trav.	DEROBERT
	GAULTIER
	HADENGUE
Neurochir.	DAVID
Neurologie	LHERMITTE
Obstétrique	GRASSET
	LE LORIER
	LEPAGE
	MERGER
	MORIN
	RAVINA
	ROBEY
Ophtalmologie	BREGEAT
	DESVIGNES
Orthopédie	JUDET
Oto-rhino-laryngol.	AUBRY
	MADURO
Parasito.	BRUMPT
Parasito.col.	CHABAUD
Pat. chir.	ABOULKER
	BARCAT
	BAUMANN
	CAUCHOIX

	MM.
Pat. chir.	DUBOST
	FAUREL
	FLABEAU
	GERMAIN
	GOSSET
	LAURENCE
	LORTAT-JACOB
	OLIVIER (Cl.)
	POILLEUX
	THOMERET
	VERNE (J.M.)
Pat.expériment.	MAURICE
	LOEPER
Path.Med.	BOUVIER
	BOUDIN
	BRICAIRE
	BRISSAUD
	CASTAIGNE
	CONTE
	DEROT
	DOMART
	LAMOTTE
	LAROCHE
	MACREZ
	MILLIEZ
	PEQUIGNOT
	PERRAULT
	RAMBERT
	ROYER
	THIEFFRY
	TURIAF
	WOLFROMM
Pédiatrie	POLONOVSKI Cl.
	MOZZICONACCI
	JOSEPH
Pharmacol.	Melle LEVY
Physiol.	BARGETON
	DEJOURS
	PARROT
Physique Médicale	DJOURNO
	GOUGEROT
Pneumo-phtis.	KREIS
Psychiatrie	BARUK
	PICHOT

	MM.		MM.
Psych.infant.	N...	Urologie	KUSS
Rhumatologie	DELBARRE	Thérapeut.	CHASSAGNE
Stomato.	CHAPUT Mme CERNEA		

III.- PROFESSEURS HONORAIRES
ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE
pour le Service des Examens

M. LE LORIER.

IV.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET
AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clin.Chir.	AMELINE HUGUIER LEGER PADOVANI ROUX	Urologie	N...
		Clinique Méd.	DREYFUS HAGUENAU KOURILSKY
Clinique obstét.	ECALLE MAYER		
Clin.opht.	OFFRET		

Secrétaire de la Faculté ..... M. MOREL
Secrétaire-Adjoint ..... Melle CHAINTREUIL

o

Bibliothécaire en Chef ..... Dr HAHN
Conservateur ..... Melle GOICHON
Bibliothécaires ..... Melles DUMAITRE, LE NOIR, LAURENT, QUIEVREUX

o

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

-:-

A mes Parents

En toute reconnaissance.

A mon Frère

Dont l'exemple a guidé
toujours mes pas.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545928_0002

A Monsieur le Professeur JUSTIN-BESANÇON

Qui a bien voulu nous faire
l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

A mon Maître,

Monsieur le Docteur AZERAD

Qui a inspiré le sujet de
cette thèse et bien voulu
me guider dans l'exécution
de ce travail.

Qu'il veuille bien accepter
ici le témoignage de ma
vive reconnaissance et de
mon attachement respectueux.

A Monsieur le Docteur LUBETZKI
A Monsieur le Docteur ORCEL
A Monsieur le Docteur GHATA

En témoignage de ma gratitude
pour l'aide précieuse qu'ils
m'ont accordée.

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DU DIABETE DE L'HEMOCHROMATOSE IDIOPATHIQUE.
ESSAI PATHOGENIQUE ET DIAGNOSTIQUE
DE LA MALADIE

-:-

DEFINITIONS

-:-

L'hémochromatose idiopathique est la cirrhose bronzée ou pigmentaire que Hanot et Chauffard ont individualisée en 1882.

Le terme d'hémochromatose, créé par von Recklinghausen, est , actuellement, de plus en plus en plus répandu, surtout dans les pays anglo-saxons. Il exprime un caractère anatomique constant de l'affection, qui est l'infiltration ferrique des viscères. Néanmoins, il sous-entend une origine sanguine du pigment, fait qui est loin d'être vrai.

Nous appellerons, indifféremment, hémosidérose, sidérose ou cytosidérose diffuse, toute autre affection caractérisée par la diffusion du pigment ferrique dans l'organisme. Le terme d'hémosidérose, que nous emploierons le plus souvent, provient du nom "hémosidérine" , qu'on donne habituellement aux amas pigmentaires ferriques colorables dans les tissus.

-:-

LE DIABETE

-:-

I.- FREQUENCE.

Le diabète constitue, avec la pigmentation cutanée et la cirrhose hépatique, l'ensemble de la triade caractéristique de l'hémochromatose.

Cette notion classique depuis Hanot et Chauffard, reste toujours valable. Mais il faut, néanmoins, souligner le fait que le diabète semble moins constant que l'hypogonadisme plus ou moins marqué de ces sujets. Pendant tout notre travail, nous avons ainsi accordé une très grande valeur à ce dernier signe, aussi grande qu'à la présence du diabète. En effet "l'absence d'hypogonadisme est un argument de poids contre le diagnostic d'hémochromatose" (Gilbert-Dreyfus).

La fréquence du diabète des hémochromatoses idiopathiques se situe aux environs de 75 % des cas (Sheldon, Harvier).

Parmi 27 cas, que nous avons pu observer depuis un certain nombre d'années, deux seulement n'étaient pas diabétiques. Mais ce pourcentage très élevé est lié au recrutement de nos malades, qui proviennent tous d'un service de diabétiques spécialisé. D'ailleurs ces deux cas présentaient une nette diminution de la tolérance au glucose (flèche de l'épreuve très élevée, glycosurie positive). Il semble ainsi que la pratique

systématique de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée pourrait augmenter davantage le pourcentage de 75 %.

Enfin, la fréquence du diabète hémochromatosique par rapport au diabète ordinaire est d'environ 1,60 %. Boulin, en 1945, sur 4.266 diabétiques, rapporte 70 cas, soit une proportion de 1,64 %. Azerad sur 950 diabétiques trouve une hémochromatose 16 fois, soit 1,67%.

B. ETUDE CLINIQUE.

SEXE.

Dans une série de 27 cas, nous trouvons cinq femmes, soit 18 %. C'est à peu près la même fréquence signalée par Boulin (15 %).

Nous retrouvons, par conséquent, une des particularités majeures de l'hémochromatose, à savoir la prédominance du sexe masculin. Il est, en effet, très important de souligner que ni la cirrhose alcoolique ni le diabète sucré ne montrent une telle différence entre les deux sexes.

AGE

L'âge de la découverte du diabète varie largement entre 28 et 68 ans. L'âge moyen général est de 47,9 ans. Mais, alors que chez les hommes celui-ci est de 44,9, il est de 56,2 chez les femmes, donc on note un décalage d'environ 11 ans.

La répartition de l'âge de nos 20 malades hommes se fait de la façon suivante :

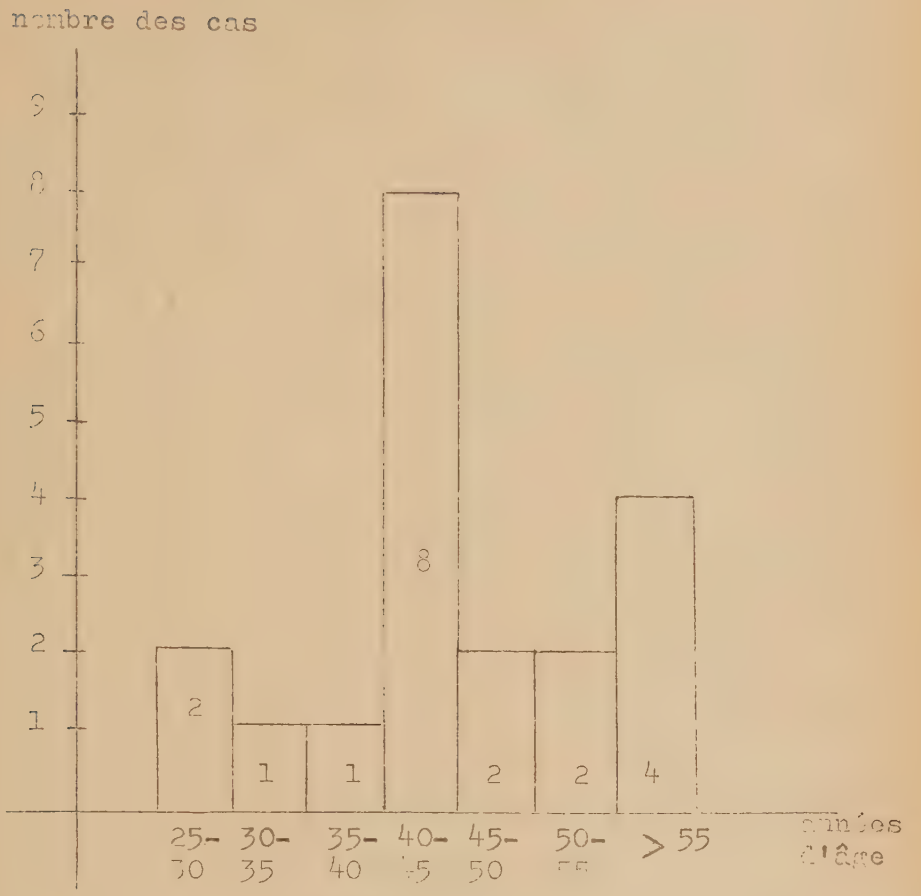


TABLEAU N° I

Donc, il n'y a que 4 sur 20 (20 %) des malades qui sont d'un âge inférieur à 40 ans. L'âge habituel de la découverte du diabète se situe entre 40-50 ans (plus de la moitié des cas) avec nette prédominance entre 40-45 ans.

La différence d'âge entre les deux sexes, que nous avons signalée un peu plus haut, est très probablement liée au fait, bien connu actuellement, qu'une femme ne développe son hémochromatose qu'après la ménopause.

De nos cinq malades femmes, quatre sont ménopausées depuis plus ou moins longtemps (de 2 à 11 ans) et une a subi une castration chirurgicale un an avant l'installation du diabète.

DEBUT DE LA MALADIE

Tous nos malades nous ont été envoyés pour traiter leur diabète, découvert, le plus souvent, à l'occasion d'un amaigrissement, d'une asthénie ou d'une polydipsie, plus rarement lors d'un examen systématique des urines.

En général, c'est à ce moment que le diagnostic d'hémochromatose a été posé. Par conséquent, les signes du début apparent de la maladie sont représentés, dans notre série, par les signes fonctionnels diabétiques accompagnés d'une altération de l'état général (amaigrissement, asthénie).

Mais le début véritable de l'affection se révèle souvent très ancien. Presque la moitié de nos malades (11 sur 27) se savent porteurs d'un gros foie depuis plusieurs années et, si nous éliminons quatre d'entre eux, grands éthyliques, nous nous apercevons que 7 malades non alcooliques présentent une hépatomégalie très ancienne (dans deux cas elle remonte à l'adolescence ou l'âge adulte jeune).

De même la pigmentation est, la plupart du temps, très ancienne, évoluant depuis l'enfance. Quatre malades sur 27 disent qu'elle est récente et s'étonnent de sa découverte. Dans ces derniers cas, elle est apparue dans les années qui précèdent l'apparition de la glycosurie. Chez une de nos malades originaire de Corse, la constatation d'une accentuation de sa pigmentation naturelle, associée à une asthénie, a fait poser le diagnostic de maladie d'Addison, diag-

nostic redressé ultérieurement par la découverte du diabète.

Quant au syndrome hypogonadique, il est plus ou moins marqué mais très constant (19 sur 22 hommes).

Son début est marqué par une baisse de la libido, suivie successivement par des difficultés croissantes d'éjaculation, d'érection, pour aboutir finalement à l'impuissance totale. Etant donné cette évolution très progressive, l'âge de l'apparition des premiers signes est très difficile à faire préciser (x). De toute façon, on peut remarquer que les sujets jeunes ont, tous, des troubles portant sur la libido et l'érection, alors qu'un grand nombre de sujets dépassant la quarantaine sont totalement impuissants. Enfin notons que sur 22 hommes, il y a 13 cas d'impuissance totale soit plus de 50 %.

Mais aucun de nos malades n'a consulté pour cette impuissance. C'est le diabète en somme qui par sa symptomatologie bruyante a fait découvrir la maladie. Azerad écrivait en 1954 (2) : "le diabète, symptôme inconstant et tardif de cette affection aujourd'hui reconnue comme congénitale qu'est l'hémochromatose, est par contre bien souvent le symptôme révélateur qui souvent oriente et redresse le diagnostic. Cela tient pour beaucoup à ce que le malade, jusqu'alors peu gêné par

---

(x) Nous n'avons pas cherché les troubles pubertaires, signalés par Giblert-Dreyfus. (25). En effet, d'après cet auteur, chez ces sujets les premiers signes pubertaires n'apparaissent que vers 17 ans et la libido ne s'éveille que bien plus tard encore. Ils sentiront le besoin de se raser vers 20 ans, la pilosité thoracique ne sera jamais ou très peu développée et la puissance sexuelle sera toujours très modeste.

son gros foie ne consultait guère son médecin, tandis que l'apparition du syndrome diabétique l'amène à celui-ci et de là au diabétologue, lequel plus familiarisé avec cette affection établit fermement le diagnostic".

HEREDITE

Nous n'avons aucun cas d'hérédité similaire, c'est-à-dire des cas où les parents ont été atteints d'hémochromatose, d'une façon certaine. Il faut noter néanmoins que trois de nos malades signalent l'existence chez un ou plusieurs de leurs parents d'une association symptomatique très suggestive d'hémochromatose. Par exemple, le premier dit que son père était diabétique et bronzé, le second que son père était diabétique, bronzé et avait un gros foie et le troisième que deux membres de sa famille (père et frère) sont morts "hépatiques" et étaient bronzés. Mais dans aucun de ces cas le diagnostic ne semble être posé sur des arguments anatomiques et biologiques. La seule chose que nous pouvons dire, c'est que, peut-être, il existe dans ces familles un certain "potentiel" hémochromatosique.

La fréquence du diabète familial est plus grande que celle rencontrée chez un sujet normal (7 %), mais moins élevée que dans le diabète ordinaire, qui est très souvent accompagné par un diabète des collatéraux et des ascendants.

Nous trouvons six cas de diabète familial (père, mère, frère, oncle) sur 27 cas, soit une proportion de 22,2 %, inférieure toutefois à celle de Joslin (40 %). Déjà, nous apercevons, à travers cette notion, qu'il existe chez ces sujets un trouble métabolique à l'origine du diabète hémochromatosique qui paraît donc primitif, familial, et non secondaire à une altération acquise des

îlots de Langerhans, altération qui ne saurait prendre un caractère héréditaire.

Enfin, signalons le rôle provocateur des émotions, signalé dans le diabète ordinaire et que nous retrouvons ici dans deux cas. L'un de ceux-ci qui présentait en 1938 une hépatomégalie avec pigmentation et chez lequel la tolérance au glucose s'était révélée normale, déclenche un diabète en 1943, à la suite d'un bombardement, au cours duquel sa femme trouve la mort.

A côté de ces faits, deux ont retenu spécialement notre attention : les carences antérieures et l'alcoolisme.

Nous trouvons ainsi trois malades, qui ont été déportés en Allemagne, dans des camps de concentration. Chez l'un d'eux, on signale certains antécédents familiaux suggestifs et une asthénie ancienne, aggravée considérablement par la déportation. Chez un autre, on note un gros foie dès sa libération.

A la partie physiopathogénique, nous discuterons longuement le rôle possible des carences dans le déclenchement de l'hémochromatose. Néanmoins, disons dès maintenant qu'il semble que de nombreux facteurs (comme une anémie ou une carence très importante et prolongée) peuvent aggraver et rendre manifeste un trouble hémochromatosique latent. C'est un fait qui a retenu très peu l'attention des auteurs et dont nous n'avons pas trouvé mention dans la littérature.

Quant à l'alcoolisme, il nous a posé de grands problèmes, non à cause de sa fréquence, qui ne semble pas plus élevée que chez les sujets normaux (8 cas sur 27, soit 29 %), mais à cause de la fréquence des hémosidéroses,

qu'il peut provoquer et qu'il faudrait éliminer du cadre de l'hémochromatose idiopathique. Nous verrons plus bas quels sont les arguments en faveur de l'une ou de l'autre affection.

ETUDE CLINIQUE

Le diabète hémochromatosique débute comme tout autre diabète par une polyurie, polydipsie avec asthénie et amaigrissement. Il est très difficile de dire s'il a été précédé par une phase silencieuse, de simple diminution de la tolérance au glucose. Les éléments nous manquent pour que nous puissions nous prononcer sur ce sujet, nos malades ayant été envoyés, quand leur diabète était déjà déclaré.

Les caractères cliniques de ce diabète ne se distinguent en rien du diabète ordinaire. Il n'a ni la tendance acidosique, ni l'insulino-résistance, ni l'évolutivité dégénérative qu'on lui a attribuée.

Reprenons un par un ces éléments :

1. Tendance acidosique. Elle n'est pas plus fréquente que dans le diabète ordinaire. Sur 25 diabétiques, 4 ont présenté, à un moment quelconque de leur évolution, une poussée acidosique ou acétonurique. L'une a été admise dans le service dans un état subcomateux, d'où elle est sortie, d'ailleurs très rapidement. Un autre a été traité pour un coma diabétique à l'Hôpital de Saint-Denis, et, enfin, les deux autres n'ont présenté que de simples poussées acétonuriques.

Dans tous les cas, les accidents semblent liés à des erreurs thérapeutiques. En effet, "tout diabète est susceptible de se compliquer de cétose" (Azerad) (2).

2. Insulino-résistance.

Elle se définit par les doses d'insuline nécessaires pour équilibrer le diabète: elles doivent dépasser 150 unités par jour (200 U. pour Joslin).

Or, de nos 25 diabétiques, 16 n'ont jamais nécessité plus de 80 U. par jour, pendant toute l'évolution. On note même que, chez l'un d'eux, la simple restriction hydrocarbonée (150 g/jour)a été suffisante pour ramener la glycémie à la normale.

Chez les neuf autres malades, l'insuline nécessaire ne dépasse que de très peu les 80 U./jour, ce qui est loin d'être exceptionnel dans un service de diabétologie.

Signalons, néanmoins, deux cas ayant présenté une telle résistance pendant un certain temps. Nous allons les reproduire ici :

M.Z. 56 ans, reçoit d'abord 50 U. d'insuline par jour, qui font disparaître la glycosurie. Il sort ensuite du service et pendant ses vacances il diminue progressivement la dose de 2 U. par jour. La glycosurie reste nulle jusqu'à 22 U.. A 20 U. elle réapparaît et le diabète reste déséquilibré malgré une remontée à 36 U. La présence d'acétone dans les urines motive une nouvelle hospitalisation. Le malade fait preuve, par la suite, d'une grande insulino-résistance. On est obligé d'augmenter progressivement les doses d'insuline d'une façon très importante, sans qu'on puisse pour autant diminuer la glycémie. Ainsi on atteint les chiffres de 100 U. d'I.P.Z. + 200 U. de NPH + 800 U. d'insuline ordinaire, en plusieurs fois dans la journée. La glycosurie persiste aux environs de 130 g/jour. Mais cette période de grande résistance ne dure qu'environ deux mois. On peut ainsi descendre à 365 U. de NPH par jour en trois fois. La glycosurie est souvent nulle. Enfin, à

partir de ce moment, le malade acquiert une certaine sensibilité et l'équilibre est facile avec des doses relativement peu élevées (70-80 U./jour).

M. M., 44 ans, dont le diabète a été découvert fortuitement deux ans auparavant, se présente d'abord comme relativement sensible (équilibré avec 24 U. d'I.O. et 66 U. d'IPZ par jour) et peut suivre un régime assez large. Ultérieurement, on passe à la NPH seule aux mêmes doses et on obtient un équilibre très satisfaisant. Or, plus tard, à la suite d'une erreur thérapeutique, le diabète se déséquilibre. Cette fois, 80 U. d'I.O. et 100 U. d'IPZ sont nécessaires pour abaisser une glycémie dont le taux, d'ailleurs n'est pas très élevé. Un mois et demi plus tard, tout rentre dans l'ordre. L'équilibre étant beaucoup plus facile, on diminue considérablement les doses administrées.

Ces deux cas illustrent bien deux faits :

a) Quand un diabète (tout diabète, qu'il soit ordinaire ou hémochromatosique) se déséquilibre par une erreur thérapeutique, il peut devenir, pendant un certain temps, difficile à équilibrer, Mais, dès qu'on a pu soumettre le malade à un traitement rigoureux pendant quelques semaines, tout rentre dans l'ordre.

b) Il n'y a aucune évolutivité aggravante du diabète hémochromatosique. C'est-à-dire qu'il n'y a pas de résistance insulinique progressivement croissante. Nous avons, par contre, toujours observé l'amélioration de la tolérance, qu'on observe chez tout diabétique hospitalisé et régularisé.

En conclusion, on peut admettre que le diabète hémochromatosique n'est pas plus

acido-cétonique, plus insulino-résistant ou plus évolutif que le diabète ordinaire.

3. Complications dégénératives.

Nous savons qu'elles font la gravité du diabète ordinaire. Or, elles sont très rares dans l'hémochromatose.

Nous n'avons observé aucun cas d'artérite des membres inférieurs ou de cataracte. Le fond d'oeil a été le plus souvent normal. Sur 25 diabétiques, on note trois cas de rétinite au stade 2 (signe de croisement) et un au stade 3 (exsudats et stase veineuse). Mais ce dernier cas a été étiqueté "rétinite sénile progressive" et un autre, des quatre premiers, présente des signes diffus d'artériosclérose sénile (65 ans). Il ne reste que deux rétinites, chez des sujets relativement jeunes (45 ans, 43 ans) dont le diabète évolue depuis 5 ans.

Enfin notons que l'hypertension artérielle est très rare : une seule fois sur 25 cas. La tension artérielle de tous les autres sujets était normale, comprise entre 110-130 Mx et 70-80 Mn.

Les reins sont habituellement normaux. Absence d'albuminurie, azotémie normale. Un seul cas a présenté un tableau d'insuffisance rénale avec albuminurie, hyperazotémie, oedèmes des membres inférieurs.

Par conséquent, la quasi-absence de lésions dégénératives confère au diabète hémochromatosique une certaine bénignité. Le pronostic de la maladie est, nous le verrons, uniquement lié à la gravité de l'atteinte hépatique ou cardiaque.

Cette différence majeure entre le diabète ordinaire et le diabète hémochromatosique

100 %
90 %
80 %
70 %
60 %
50 %
40 %
30 %
20 %
10 %
Légende:
élevé
normal
γ
β
α2
αI
Al.
β
α
PROTEINES
LIPO-

TABLEAU N° 2

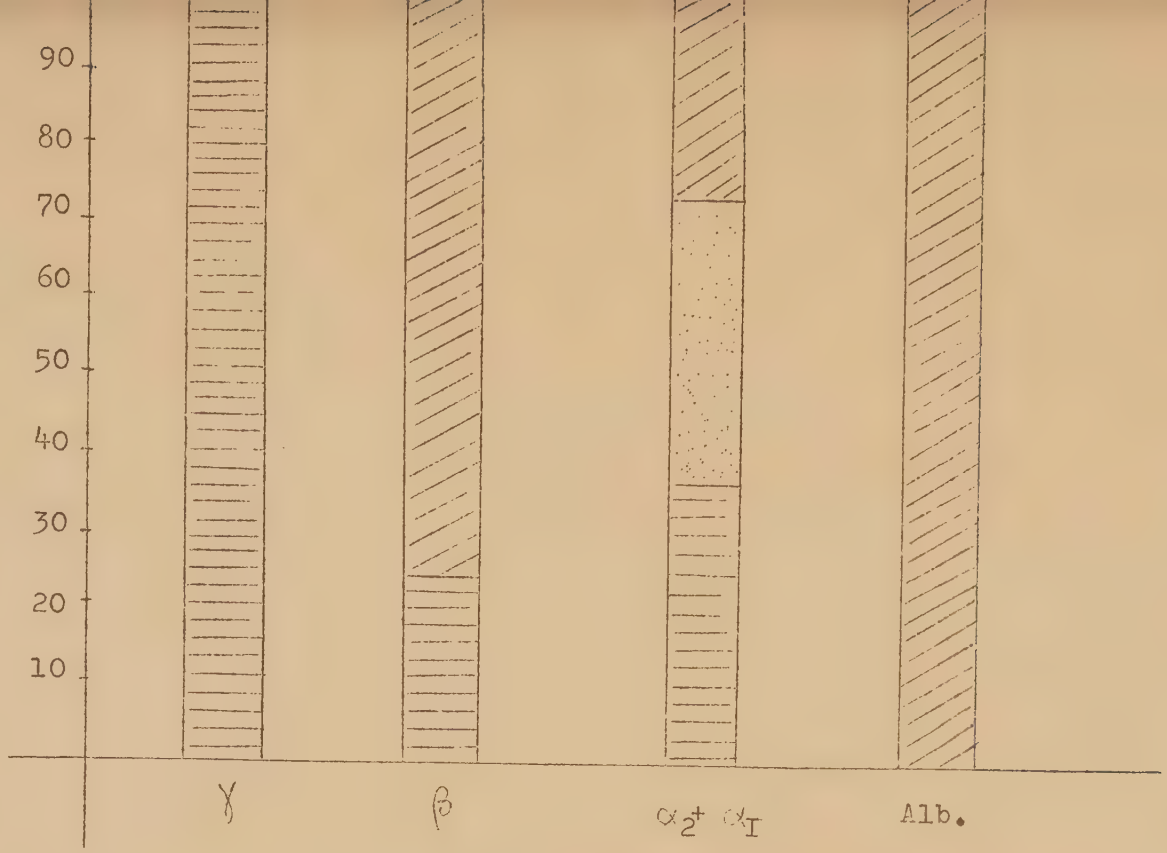


TABLEAU N° 3

(d'après Cogli et coll.)

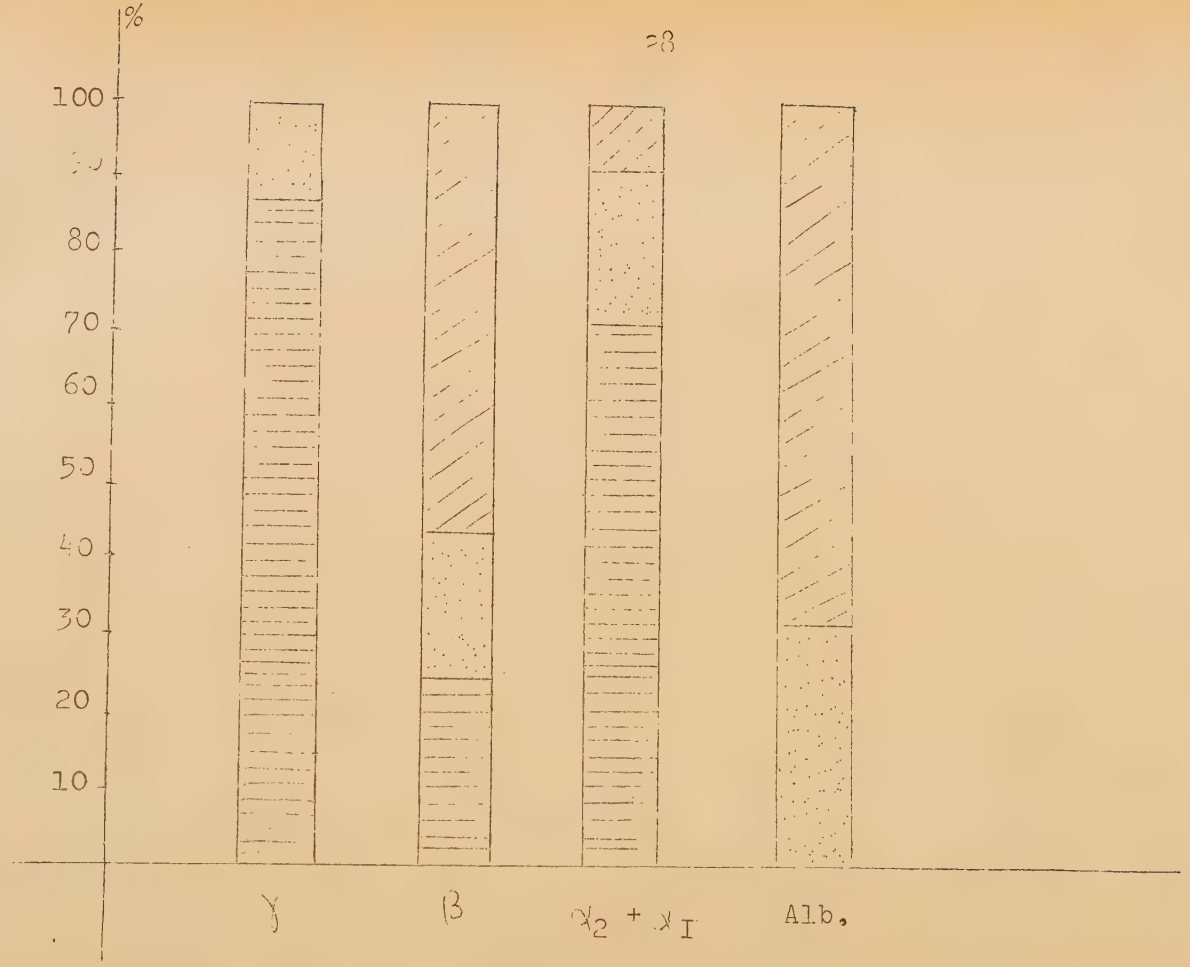


TABLEAU N° 4

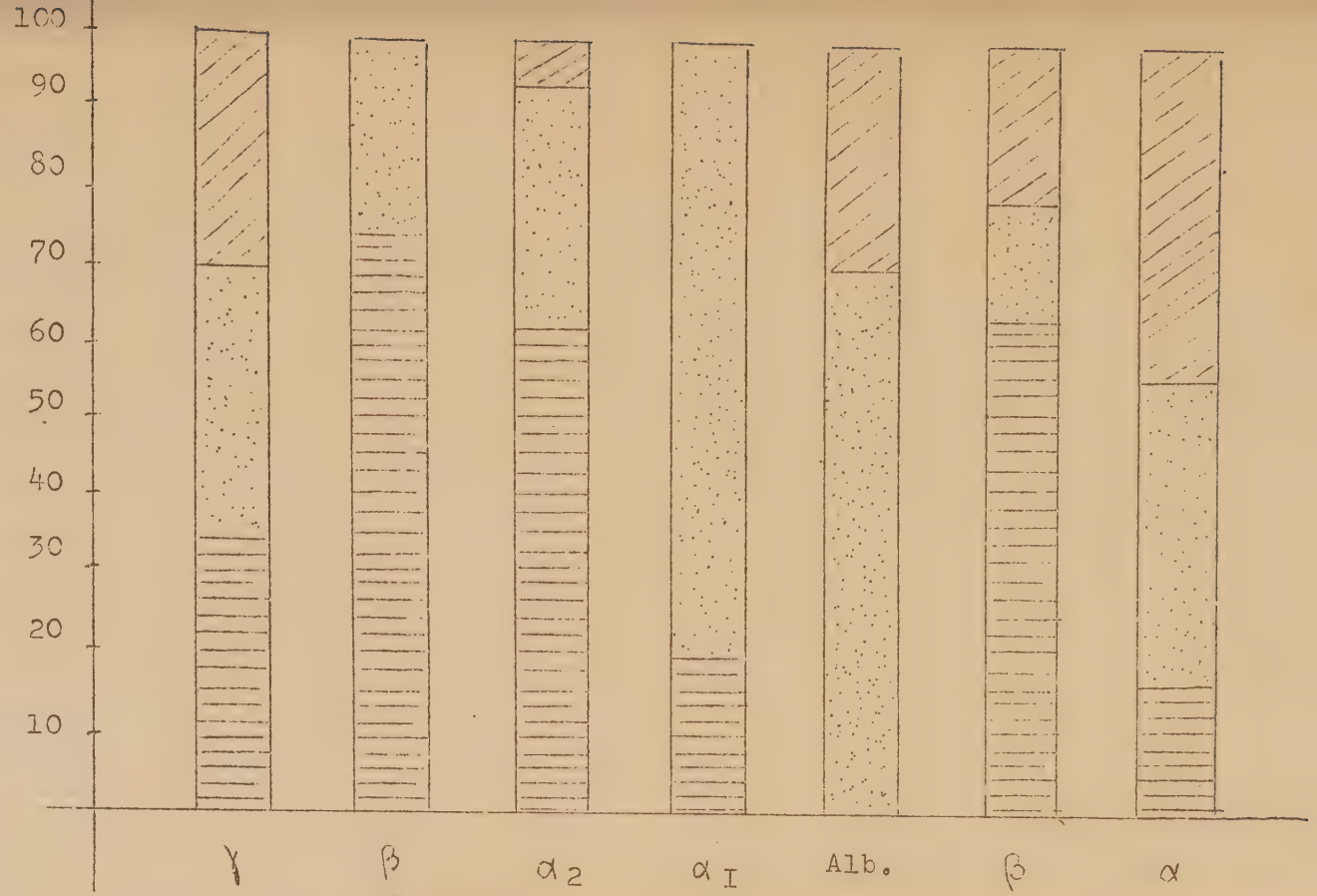


TABLEAU N° 5

repose sur des différences biologiques. Il est bien connu actuellement que le substratum biologique des lésions dégénératives est un trouble du métabolisme des graisses, mis en évidence par l'augmentation des β -lipoprotéines du sérum. Or, une telle augmentation n'existe pas au cours de l'hémochromatose.

Nous avons pratiqué des électrophorèses chez 7 de nos malades. Leur âge moyen était de 49 ans, et leur diabète évoluait, en général, depuis 1-5 ans, sauf dans un cas où il était plus récent (moins de 1 an).

Les fréquences des données électrophorétiques que nous obtenons sont schématisées au tableau n° 2.

Nous nous apercevons ainsi que les β -lipoprotéines de ces sujets sont plus fréquemment abaissées qu'élevées, mais que, dans la majorité des cas, elles restent normales. Les γ -globulines semblent peu modifiées avec une légère tendance à s'élever. Enfin, notons que dans 30 % des cas il y a une hyposérinémie.

Cogli et coll. (18) ont étudié les électrophorèses de quatre hémochromatosiques. Les résultats obtenus (il manque, malheureusement, l'étude des lipo-protéines) sont schématisés au tableau N° 3.

Les modifications signalées par ces auteurs sont donc très importantes et se distinguent des nôtres par une nette exagération.

D'après le tableau n° 3, les gamma-globulines sont constamment élevées, les bêta-protéines (qui correspondent approximativement aux lipoprotéines) sont abaissées dans la majorité des cas, alors que les albumines sont constamment abaissées. Mais il semble bien que ces changements très importants sont dûs essen-

tiellement au nombre limité des cas examinés. Il est très difficile de conclure par l'examen de quatre sujets seulement. Néanmoins, nous pouvons déjà constater que les troubles électrophorétiques sont caractérisés par une tendance à l'élévation des gamma-globulines et par une baisse des bêta-globulines.

Nous retrouvons, dans l'ensemble, les mêmes résultats dans le travail de Benhamou, Hartmann et Fauvert, sur le fonctionnement hépatique des hémochromatosiques, travail très intéressant, concernant un nombre élevé de cas (15 électrophorèses) (4).

En mettant leurs résultats sur un schéma de fréquences, comparable aux deux précédents, nous obtenons le tableau n° 4. Le degré des perturbations mises en évidence place ce tableau à une position intermédiaire entre celui de Cogli et coll. et le nôtre. Nous retrouvons, de toute façon, les mêmes tendances : élévation des gamma-globulines, baisse des bêta-globulines, tendance à l'abaissement des albumines.

Pour mettre mieux en valeur la différence de ces résultats de ceux enregistrés au cours du diabète ordinaire, nous avons pratiqué une série d'électrophorèses chez 17 diabétiques, porteurs d'un gros foie (éthyliques ou gros mangeurs). Leur âge moyen est de 60,5, alors que leur diabète est, dans l'ensemble, plus ancien que celui des hémochromatosiques examinés, mais ceci a peu d'importance, puisque nous savons que les troubles électrophorétiques des diabétiques ordinaires sont très précoces, souvent dès la première année de la maladie. Les résultats sont schématisés au tableau N° 5, qui doit être comparé surtout au tableau N° 2 du même laboratoire. De cette comparaison, il ressort que l'électrophorèse des diabétiques est plus fréquemment perturbée que celle des hémochromatosiques

et s'en distingue clairement par deux faits :

a) les gamma-globulines restent, en général, normales.
b) les bêta-globulines et les bêta-lipoprotéines s'élèvent très fréquemment.

En conclusion. Nous pouvons avancer que l'aspect biologique des protéines et des lipoprotéines sériques de l'hémochromatose est différent de celui du diabète et de la cirrhose du foie, se rapprochant toutefois de la dernière. En effet, nous retrouvons la tendance à la baisse des bêta-globulines et des albumines, comme aussi l'augmentation fréquente des gamma-globulines , tous faits caractérisant la cirrhose hépatique (34). Mais dans l'hémochromatose les fractions bêta et gamma se distinguent nettement l'une de l'autre, alors qu'elles sont très souvent confondues au cours de la cirrhose (Cogli et coll. (18), Ghata). On ne note, ensuite, aucune baisse des alpha-globulines, qu'on rencontre souvent dans cette dernière affection,et, enfin, les troubles électrophorétiques sont fréquemment minimes, parfois absents, même quand l'hémochromatose est avancée, le sujet porteur d'un gros foie et diabétique depuis longtemps. Le plus souvent, une grande perturbation de l'électrophorèse est due à un éthylisme concomitant, altérant davantage les fonctions hépatiques. Peut-être les différences de degré que nous trouvons entre nos résultats et ceux de Cogli et Benhamou, auteurs qui constatent un trouble protéique plus profond, sont tout simplement liées à l'intoxication alcoolique parallèle à l'hémochromatose. Il est, en effet, à noter que tous nos sujets (sauf un) en sont totalement indemnes.

4. On a pu dire (Girard et coll.) (83) que le diabète hémochromatosique est un diabète instable, c'est-à-dire que le sujet tout en faisant de nombreux accidents hypoglycémi-

ques présente toujours, malgré l'insuline, des glycosuries élevées.

Or, nous n'avons pas eu l'impression que le diabète de l'hémochromatose est plus instable que n'importe quel autre. Tout diabète est susceptible de présenter quelques périodes d'instabilité relative, et ceci d'une façon tout à fait temporaire. D'ailleurs, même si cette instabilité se prolonge, elle semble dépendre exclusivement du jeune âge du sujet, fait très banal en diabétologie.

PRONOSTIC

Joslin, Althausen, Boulin, ont constaté, depuis longtemps, que , nos méthodes thérapeutiques se perfectionnant continuellement, la survie de ces malades s'accroît de plus en plus. "Elle a passé de 18 mois à 6 ans après l'installation du diabète"(Boulin).

Nous trouvons des résultats moins optimistes. La durée de vie moyenne de nos malades, après l'installation du diabète, est de 2, 3 ans.
De 25 diabétiques, 14 sont morts dont :
six quelques mois à un an après le diabète,
cinq, 1-3 ans après,
deux, 4-5 ans, et
un 6 ans après le diabète.

De 11 sujets vivants, nous avons perdu de vue, depuis quelques années, trois, dont deux quelques mois après l'apparition du diabète et un 10 ans après celui-ci (diabète apparu en 1943 et malade toujours en vie, sans lésions dégénératives, en 1953).

Huit sujets étaient toujours en vie jusqu'à tout dernièrement, trois ans après le diabète (un), 4-5 ans après (quatre) et plus de 5 ans après (trois).

Nous avons résumé dans le tableau ci-contre les rapports entre l'âge, l'éthylisme, le diabète et la cause de la mort de nos sujets.

De l'étude de ce tableau, il ressort que les survies de plus de cinq ans après le diabète ne sont pas rares. Il faut souligner le fait que, sur huit sujets suivis jusqu'à tout dernièrement, trois sont des diabétiques depuis déjà plus de cinq ans (7,7 et 9 ans).

Nous avons dit un peu plus haut que la moyenne de survie de nos malades est très inférieure à celle signalée par Boulin. Mais il nous faudra nuancer nos résultats. En effet, ceux-ci sont essentiellement influencés par la courte survie des sujets dépassant 45 ans, survie qui s'oppose à celle des sujets jeunes, qui vivent bien plus longtemps après l'apparition du diabète.

De quatre hommes de moins de 40 ans, nous savons que le premier a survécu quelques mois après le diabète, le deuxième cinq ans, le troisième 7 ans, et le quatrième 10 ans après (sujets soit décédés, soit, peut-être, encore vivants).

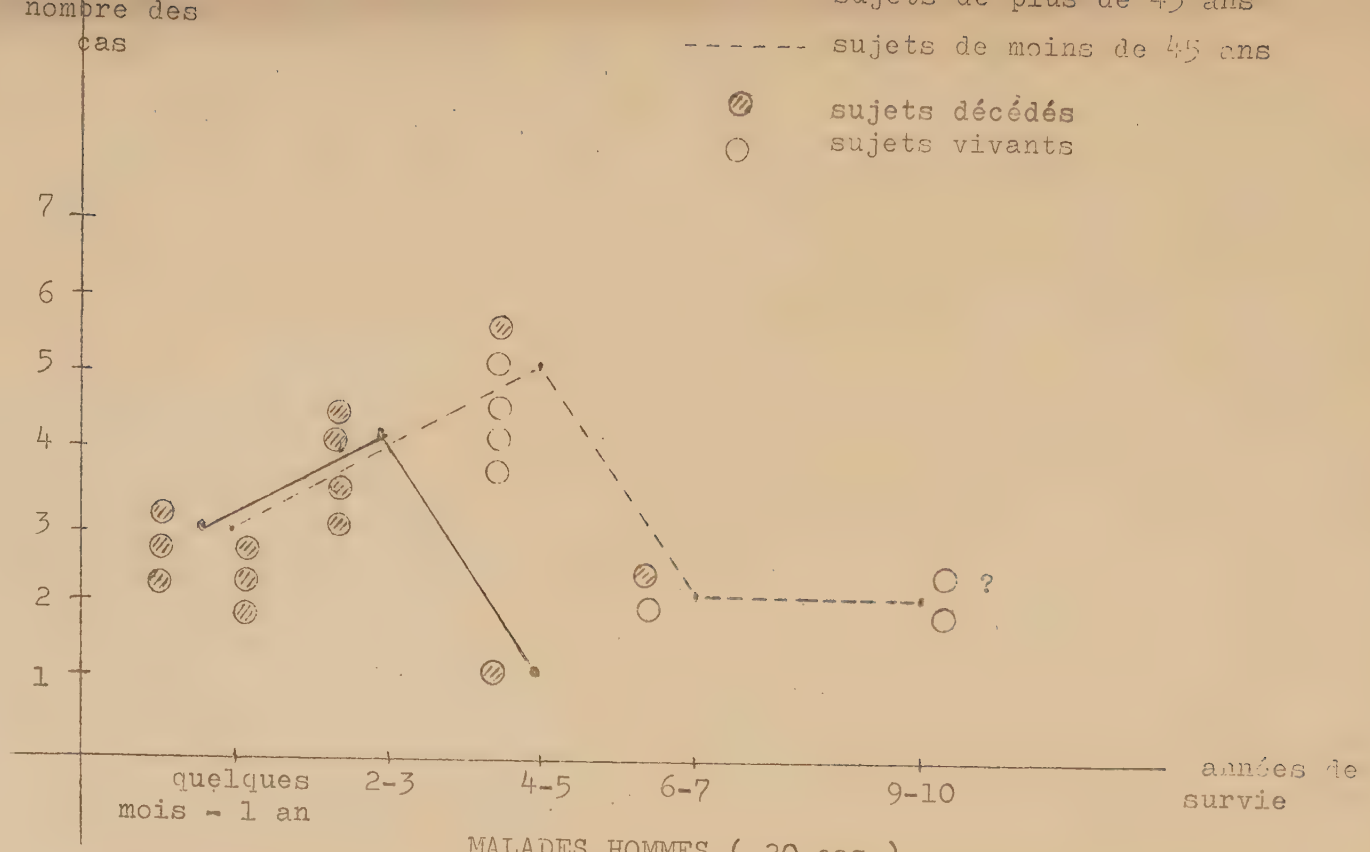
De huit hommes entre 40 et 45 ans, deux ont survécu quelques mois seulement après le diabète, quatre 4-5 ans, un 7 ans et un autre 9 ans.

De huit hommes ayant dépassé 45 ans, au moment de l'apparition du diabète, trois ont vécu quelques mois seulement, quatre 2-3 ans et un seul 4 ans.

En traçant, au moyen de ces chiffres, deux courbes (tableau N° 6) dont l'une (trait plein) représente les sujets d'un âge inférieur à 45 ans alors que l'autre (pointillé) ceux d'un âge plus avancé, on constate qu'il existe entre elles un décalage très net.

Il est, par conséquent, permis de dire que le diabète confère un pronostic réservé seulement en ce qui concerne les sujets âgés. L'installation du diabète chez le sujet jeune n'est pas de pronostic sombre.

OBS.	Age-Appa-rition du diabète	Ethylisme	DCD	Suiv s jusqu'à tout dernièrement	perdus de vue depuis qq. années	Survie après le diabète	Cause de la mort
16	65 ans				+ 1954, qq. mois après le diabète	?	
18	46 "		+			quelques mois	Coma Origine ?
20	60 "				+ 1954, qq. mois après le diabète	?	
22	29 "	++	+			qq. mois - 1 an	I.C. aiguë
25	65 "		+			"	syncope Myocardite
27	41 "	+	+			"	Oedèmes Origine ?
2	43 "		+			"	I.C.
7	51 "	++	+			"	Collapsus-Décom-pensation HEP
21	51 "		+			2 ans	Hémorragies
13	48 "			+		3 ans	
6	55 "	++	+			2 ans	Coma hépatique
4	64 "	++	+			3 ans	Ramollissement-Oedèmes
5	63 "	++	+			3 ans	Hématémèses - hémorragies.
1	47 "		+			2 ans	I.C.
9	28 "			+		5 ans	
11	43 "			+		5 ans	
12	43 "			+		4 ans	
15	42 "			+		4 ans	
3	56 "		+			4 ans	Pancréatite (?)
8	45 "	++	+			5 ans	Tableau d'ascite (?)
19	43 "			+		7 ans	
23	38 "	++	+			6 ans	Mort dans un sana. Cause exacte !
26	33 "				1953 -10 ans après le D.	(?) 10 ans	
10	43 "			+		9 ans	
14	55 "			+		7 ans	



MALADES HOMMES (20 cas)

TABLEAU N° 6

Néanmoins, il existe un certain nombre, parmi ces derniers, qui succomberont rapidement après celui-ci. Les trois cas d'insuffisance cardiaque incontestable que nous avons rencontrés concernent, tous, des sujets jeunes de moins de 50 ans (29, 43 et 47 ans). Or, chez ces sujets, l'apparition du diabète a précédé de peu leur mort. Il semble donc qu'il existe, chez certains sujets jeunes, un processus d'évolutivité particulièrement rapide. Tout se passe comme si, chez ces sujets hémochromatosiques depuis leur enfance, à un certain moment, un seuil est dépassé et, dès lors, la maladie se déclare bruyamment par le diabète et emporte le malade dans peu de temps dans un tableau d'insuffisance cardiaque aiguë. Le diabète donc n'aggrave pas la maladie. Son apparition tardive par rapport à l'évolution totale de l'affection, n'est que le témoin d'un processus évolutif sous-jacent, qui provoquera plus tard l'atteinte cardiaque.

Mais ce fait n'est pas la règle. Le plus grand nombre des sujets ayant déclaré le diabète à un âge peu avancé vivent assez longtemps sans devenir cardiaques. Ceci se voit nettement dans le tableau N° 6.

Par contre, nous pouvons avancer que l'apparition du diabète chez un sujet au-dessus de 45ans - 50 ans est de pronostic grave. Nos cas personnels succombent rapidement, au plus tard 4 ans après (un seul cas). L'évolution de ces hémochromatoses ne présente donc pas la progressivité rencontrée dans la majorité des cas. Il existe une accélération finale, une aggravation, dont la raison exacte nous échappe. En effet, alors que nous connaissons la cause probable de l'évolutivité particulière des sujets jeunes ayant succombé à une insuffisance cardiaque (Bothwell) (7), ce même problème chez le sujet âgé n'a reçu aucune explication.

Toutefois, il n'est pas exclu que l'aggravation soudaine de leur hémochromatose soit liée à leur alcoolisme concomitant. En effet, le plus grand nombre des sujets âgés sont de grands alcooliques. Tout semble donc se passer comme si l'intoxication alcoolique et ses carences habituelles aggravaient le trouble hémochromatosique sous-jacent (c'est-à-dire le "potentiel" hémochromatosique) de ces sujets. Il constitue ainsi la chiquenaude du déclenchement du diabète et de l'évolutivité rapide de la maladie. Mais les malades ne succomberont pas d'une insuffisance cardiaque. Le haut degré de l'atteinte hépatique (liée à la fois à l'intoxication alcoolique et à l'hémochromatose, dont l'action est, certes, faible mais certaine) sera plus rapide et emportera le malade dans un tableau de décompensation hépatique.

CONCLUSION

Le diabète hémochromatosique ne se distingue cliniquement en rien du diabète ordinaire. Il n'est ni particulièrement acido-cétosique, ni insulino-résistant, ni instable.

La seule différence que nous notons est l'absence presque totale des lésions dégénératives, absence liée à un substratum biologique différent.

La ressemblance clinique nous incite à penser que le diabète de l'hémochromatose est dû à un trouble enzymatique comparable à celui du diabète ordinaire, trouble, peut-être secondaire à une autre cause.

C'est ce problème que nous étudierons dans la partie physio-pathogénique de ce travail.

-:-

ESSAI PHYSIOPATHOGENIQUE ET DIAGNOSTIQUE

-:-

INTRODUCTION

Avant d'entreprendre ce travail, nous doutions de l'entité même de l'hémochromatose. Cette maladie se définissait uniquement par une hémosidérose (nous entendons : diffusion du pigment ferrique dans tout l'organisme), et par un tableau clinique comportant de nombreuses formes incomplètes. Or, de nombreuses affections qui peuvent reproduire une sidérose diffuse et une symptomatologie très comparable, ne sont pas des hémochromatoses.

Ainsi l'hémochromatose se présentait à nous comme un syndrome et non comme une maladie autonome. Ce n'est que plus tard, chemin faisant, que nous nous sommes aperçu des particularités biologiques et anatomiques très spéciales à l'hémochromatose, particularités lui conférant une entité absolue.

Les premières lumières sont venues des études du métabolisme du fer par le Fer marqué (Fe 59), qui a mis en évidence ces caractères biologiques de la maladie. Forts d'avoir enfin une définition biologique, nous avons abordé l'étude des hémochromatoses secondaires, qui nous ont paru, maintenant, très différentes de l'hémochromatose non seulement biologiquement, mais aussi anatomiquement, puisque le dosage chimique du fer des viscères a démontré

les différences fondamentales de la répartition pigmentaire au cours de ces affections et au cours de l'hémochromatose.

Mais comment expliquer la maladie ?

Le manque absolu de parallélisme entre l'infiltration ferrique des tissus et leur fonctionnement nous a fait penser que ces deux éléments ne sont pas du tout liés l'un à l'autre, mais ils sont secondaires, tous les deux, à un autre facteur, qui les détermine en faisant prédominer l'un ou l'autre sans aucune systématisation, d'où les associations possibles : dysfonctionnement tissulaire marqué + peu de pigments ou dysfonctionnement léger ou nul + pigmentation très intense.

La nature exacte de ce facteur nous échappe totalement. Il s'agit très certainement d'un trouble métabolique profond, héréditaire, diffus, à l'origine de toute la symptomatologie hémochromatosique, perturbant le métabolisme du fer et déterminant des lésions anatomiques caractéristiques.

-:-

ETUDE DE L'HEMOCHROMATOSE

PAR LE FER RADIO-ACTIF

Il est vain de reprendre ici les discussions et les oppositions de différents auteurs qui ont étudié l'hémochromatose. Les frontières de l'affection, son origine plus ou moins spécifique, surtout, ses modes de début ont été débattus et re-débattus par tous les chercheurs et les discussions se perdent dans la file des années, remontant jusqu'aux premières observations de Hanot et Chauffard. Weill a voulu consacrer sa thèse de 1954 aux formes de début de la cirrhose pigmentaire, mais les difficultés insurmontables qu'il a rencontrées, l'ont fait dévier sa tâche (78).

Or, il semble bien que c'est la pratique courante des ponctions-biopsies du foie, qui a brouillé le tableau hémochromatosique. Les auteurs ont voulu voir une hémochromatose là où il y a une cirrhose avec sidérose hépatique. Ils ont voulu faire de cette association le stigmate spécial de la maladie. Mais ils se sont aperçus rapidement que, si ces modifications anatomiques se rencontrent constamment dans l'hémochromatose et constituent un minimum indispensable au diagnostic, elles sont loin de lui être spécifiques, parce qu'une multitude d'autres affections, qui vont de la cirrhose alcoolique aux anémies hémolytiques et à la maladie de Cooley, peuvent produire les mêmes lésions hépatiques avec même

très souvent, une sidérose diffuse.

Et cette confusion s'aggrave par deux faits: premièrement parce qu'il nous est impossible d'examiner anatomiquement, du vivant du malade, des viscères profonds comme le pancréas et, deuxièmement, parce qu'un test biologique nous manque complètement et nous met ainsi dans l'impossibilité de définir cette maladie, métabolique par excellence.

Or, cette maladie existe et son individualité clinique est indiscutable. Son origine familiale, si remarquablement confirmée par le travail de Boulin et Bamberger en 1954 (84), est actuellement admise par tous. Son tableau clinique lui-même est très particulier et prend toute sa clarté chez ce jeune homme de 25-30 ans qui présente une pigmentation, une hépatomégalie, des troubles génitaux marqués, souvent un diabète et qui succombera d'une insuffisance cardiaque progressive. Ce tableau ne se retrouve pas dans les "hémochromatoses" dites secondaires. L'oeil du clinicien saisit là les principales particularités de cette affection.

Cet ensemble clinique s'accompagne de modifications métaboliques de très grande importance. En effet, la surcharge ferrique qui caractérise anatomiquement cette maladie est due à un trouble du métabolisme du fer. Ce trouble est très précis, très significatif, pathognomonique de l'hémochromatose, parce qu'il ne semble se rencontrer que dans cette maladie, à l'exclusion de toute autre forme de surcharge ferrique.

Mais avant d'avancer à l'étude métabolique de l'hémochromatose, il nous faut rappeler le métabolisme normal du fer.

Il est bien établi actuellement qu'aucun mécanisme d'excrétion ferrique n'est prévu dans l'organisme humain. Il n'y a, par conséquent, presque aucune élimination. Tout fer

qui entre, y restera. On a pu dire que "l'organisme est économe de son fer". Ainsi la régulation de tout son métabolisme porte uniquement sur son absorption.

Celle-ci se fait au niveau de l'intestin, qui possède donc le rôle primordial de régler l'entrée du fer alimentaire dans l'organisme humain. Ce sont d'abord les travaux de Hahn et Bale (1943) (31) qui ont mis l'accent sur ce facteur essentiel. Ces auteurs ont constaté, en effet, que l'absorption intestinale du fer des animaux rendus anémiques par spoliations sanguines est très élevée. Ils ont démontré ainsi que l'absorption intestinale augmente avec les besoins en fer de l'organisme. Par la suite, ceux-ci diminuant, elle baisse progressivement.

En insistant sur ce fait, les auteurs ont suggéré l'existence possible d'un "block muqueux", c'est-à-dire d'un système de blocage de l'absorption ferrique, quand l'organisme n'en a plus besoin.

Granick a démontré, à leur suite, dans une série de travaux effectués de 1946 à 1949, que ce "block muqueux" existe et consiste en un mécanisme régulateur précis mais très complexe.

Son primum movens semble être la synthèse, au niveau des cellules de la muqueuse intestinale, d'une protéine (apoferritine) qui a la propriété de transformer le fer ferreux en fer ferrique, trivalent, et de se combiner à lui pour produire un complexe ferro-protéinique, appelé ferritine.

Le fer libre de la lumière intestinale n'est absorbable que s'il s'y trouve sous forme de fer ferreux. Il passe sous cette forme dans l'intérieur des cellules de la muqueuse, où il se trouve en équilibre avec le Fe+++ stocké déjà sous forme de ferritine (Gubler) (30). Une fois que cet équilibre

est établi, l'absorption s'arrête. Quand les besoins en fer de l'organisme augmentent, le fer ferreux intra-muqueux se déverse dans la circulation sanguine ; ce n'est qu'ensuite que le complexe ferritinique diminue à son tour en libérant l'apoferritine. Quand la quantité de ferritine a diminué à un tel point que la cellule n'est plus "physiologiquement saturée en fer", l'absorption recommence et le cycle reprend.

Par conséquent, la ferritine jouerait un double rôle : premièrement de réserve de fer et, deuxièmement , de régularisatrice de sa résorption intestinale. D'après Granick, elle atteint sa quantité maxima 5-6 heures après l'ingestion de fer et se constitue chaque fois qu'il y a présence de fer dans la lumière intestinale. Sa quantité est donc le facteur limitatif principal de l'absorption.

C'est ainsi qu'on conçoit actuellement le mécanisme d'action de ce "block muqueux" de Hahn et Bale, comme il a été établi par les travaux les plus modernes. Mais si son mécanisme nous est , à peu près, connu, nous connaissons très peu de choses sur les facteurs réglant la synthèse de l'apoferritine (et, en conséquence, de la ferritine) et, par suite, sur les facteurs réglant l'absorption intestinale du fer. Néanmoins, certains faits semblent bien établis. Parmi ceux-ci, quelques-uns intéressent l'état du fer libre de la lumière intestinale, état qui influence considérablement l'absorption.

a) Le fer ferreux étant mieux absorbé que le fer ferrique, toute substance réductrice, réduisant le deuxième et augmentant ainsi la quantité du premier, est susceptible d'améliorer nettement l'absorption (p.e. l'acide ascorbique). De même, les sels du fer ferreux sont mieux absorbés que le fer des aliments, qui est du fer trivalent (Chodos et coll.) (17).

b) La quantité absorbée dépend souvent de la dose ingérée. Si 100 mg de fer sont donnés, 10 % environ seront absorbés, ce qui correspond à 10 mg. Si la dose ingérée est de 10 mg, le taux d'utilisation sera légèrement meilleur (p.e. 20-30 %), mais la quantité effectivement absorbée sera, en réalité, très faible (2-3 mg).

c) Le pH joue aussi un grand rôle. L'absorption se fait ainsi au niveau des régions acides du tube digestif (estomac, duodénum et, peut-être aussi, première portion du jéjunum). Chez les gastrectomisés, les troubles de l'acidité gastrique entraînent une diminution de l'absorption ferrique (Chodos et coll.) (17).

d) La présence d'une trop grande quantité de phosphates peut entraver l'absorption. Par contre, leur déficience la facilite d'une façon notable (36). Et si celle-ci s'associe à l'ingestion habituelle de grandes quantités de fer, l'absorption peut atteindre des degrés énormes, à l'origine d'une hémosidérose (p.e. chez les Africains du Sud, Higginson) (39).

e) L'acide phytique, enfin, entrave l'absorption à cause de sa propriété de former des complexes ferriques insolubles.

Il y a, en outre, d'autres facteurs, dont le mécanisme d'action est très difficile à classer, parce que très complexe. Signalons les principaux.

1 - Une hypoxie peut provoquer une augmentation de l'absorption intestinale du fer. Son rôle a été démontré expérimentalement par Vassar et Taylor (75). Un tel fait peut expliquer l'accroissement de l'absorption au cours de certaines anémies à fer sérique normal ou élevé.

2 - Une avitaminose A provoque, chez les animaux, un envahissement de l'organisme par le fer.

3 - Le rôle pancréatique est certain. L'arrêt de sa sécrétion par ligatures des canaux excréteurs entraîne une absorption massive de fer (Taylor, Stiver et Reid).

L'explication de ces faits est très difficile. Il semble, toutefois, qu'il faille évoquer l'existence de lésions pariétales avec fragilisation de la muqueuse, associées, peut-être, à un mécanisme humoral plus général. Dans l'état actuel de nos connaissances, nous ne pouvons faire que des hypothèses. Notre ignorance est due à l'impossibilité où nous nous trouvons de définir par quel moyen l'organisme règle l'absorption du fer. Beaucoup d'auteurs se sont penchés sur ce problème : Laurell pensait que toute diminution du rapport fer sérique/capacité totale de saturation provoque une augmentation de l'absorption. D'autres, comme Hahn, mettent l'accent sur l'influence du niveau des réserves ferriques de l'organisme, influence agissant par l'intermédiaire de mécanismes variés, mais, en réalité, inconnus. On a évoqué aussi l'existence d'une véritable "intelligence intestinale", qui suivrait de près toute variation des besoins de l'organisme.

Ces hypothèses sont peut-être valables dans les états physiologiques (p.e. au cours de la puberté et des derniers mois de la grossesse l'absorption intestinale du fer est très élevée) (32), ou dans les états ferriprives (p.e. l'augmentation de l'absorption au cours des anémies hypochromes serait peut-être en rapport avec la baisse du fer sérique, Beutler) (6). Mais dans les états hypersidériques, d'autres facteurs extrêmement complexes et variés agissent sur la muqueuse digestive. Plusieurs auteurs ont noté une augmentation de l'absorption, alors que la sidérophiline était presque saturée. Notons seulement que Peterson et Ettinger ont trouvé une absorption de 44,7 % (donc, très supérieure

à la normale qui ne dépasse pas, chez le témoin, 20 %) de la dose de fer radio-actif administré par voie orale, chez un sujet dont le taux du fer sérique était de 290 gamma %, et qui était en plus un hémochromatosique, c'est-à-dire un sujet à haute surcharge ferrique.

Il est très probable que, dans les états pathologiques, le cycle apoferritine-ferritino-apoferritine joue un rôle minime ou même nul débordé par l'intervention d'autres cycles enzymatiques, de nature très variée (Dubach, Callender, Moore) (85).

La suite du métabolisme du fer dans l'organisme présente un intérêt encore plus considérable :

Le fer se trouve dans le sang à l'état trivalent, combiné à une bêta-globuline, la sidérophiline. Celle-ci est normalement saturée au tiers de sa capacité (*).

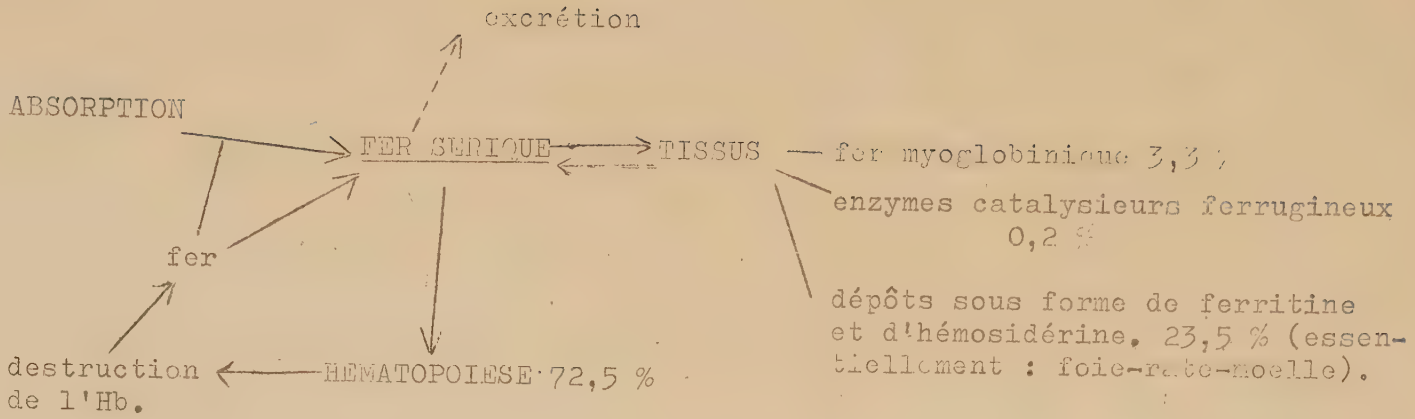
Normalement, le taux du fer sérique est de 100-105 gamma % chez l'enfant de 6-14 ans, de 105-115 gamma % chez la femme et de 120-140 gamma % chez l'homme adulte. Les variations individuelles sont assez larges : Vahlquist (cité par Debré et Schapira) (23) trouve dans 5 % des cas, chez les enfants et les femmes, des taux supérieurs à 185 gamma % , et dans 10 % des cas, chez l'homme adulte, des taux supérieurs à 200 gamma %.

(*) La sidérophiline absorbe la lumière à 520 millimicrons. Quand on ajoute au plasma, in vitro, du fer en excès, celui-ci se fixe aussi à d'autres protéines que la sidérophiline, mais d'une façon instable. Ces complexes n'absorbent pas la lumière à 520 millimicrons. En outre, du fait de leur caractère instable, ils perdent leur fer très rapidement in vivo et cette libération brutale du métal est à l'origine des réactions toxiques qu'on observe parfois, quand on les injecte à larges doses par voie intraveineuse (Gubler) (30).

Les variations diurnes sont aussi assez larges. Hamilton et coll. (33) ont étudié, à plusieurs reprises dans la journée, le taux du fer sérique de 19 personnes normales. Ils constatent ainsi que ce taux atteint son chiffre le plus élevé très tôt le matin ; ensuite , il baisse progressivement pendant la journée pour atteindre son plus bas point dans la soirée. Il s'élève enfin de nouveau pendant le sommeil. Chez 12 hommes, la différence moyenne entre le taux du matin et celui du soir est de 89 gamma %. Cette évolution nycthémérale est très stable. Hayem, Vahlquist, Waldenström, Heillmeyer, qui totalisent des examens de 115 personnes, ont retrouvé la même courbe.

La cause exacte de ces variations est difficile à préciser, mais il ne semble pas qu'on puisse évoquer un facteur surrénalien ou végétatif direct. En fait, le taux du fer sérique est influencé par un nombre considérable de facteurs. Le schéma ci-contre mettra bien en relief ce point .

Donc les facteurs essentiels influençant le fer sérique sont l'hématopoièse, les réserves tissulaires et l'absorption intestinale. Ainsi, par exemple, un arrêt d'utilisation du fer par l'hématopoïèse entraînera une élévation du fer sérique en même temps qu'une anémie. De même, une diminution ou une augmentation de l'absorption intestinale peut faire varier considérablement ce taux. Or, ces variations font appel à une multitude de mécanismes régulateurs de l'homéostase. On a démontré que toute élévation du taux du fer sérique s'accompagne d'un ralentissement du passage tissulaire du métal (Bothwell) (11). Ceci peut paraître, de prime abord, paradoxal. Sa raison profonde est que l'organisme humain tend toujours à préserver la stabilité du turnover du fer plasmatique.


excrétion
ABSORPTION
FER SERIQUE
TISSUS
fer myoglobinique 3,3 %
enzymes catalysieurs ferrugineux 0,2 %
dépôts sous forme de ferritine et d'hémosidérine. 23,5 % (essentiellement : foie-rate-moelle).
fer
destruction de l'Hb.
HEMATOPOIESE 72,5 %

La notion du turnover a été très débattue. Mais il semble bien qu'il faille admettre sa signification physiologique et son extrême importance. Il représente, en gros, le mouvement total du fer plasmatique vers les réserves et l'hématopoïèse. Son estimation peut nous fournir, donc, des renseignements inappréciables sur le métabolisme du fer.

Sa mesure ne peut se faire qu'au moyen du fer radio-actif. Les principes de la technique employée sont les suivants :

On injecte par voie intra-veineuse une dose traceuse de Fe59 à haute radio-activité (p.e. 15-50 gamma d'un Fe59 donnant 1-2 microcuries/gamma). Le sel marqué utilisé est un sel ferrique dilué dans 10-20 cc de plasma normal auxquels on ajoute habituellement quelques cc d'une solution de sidérophiline. On laisse ensuite la totalité dans l'incubateur pendant quelques heures à 37 degrés C, pour permettre la liaison du fer à la sidérophiline. L'injection intra-veineuse, qui doit être lente, est suivie de prélèvements sanguins à intervalles réguliers (p.e. 10, 20, 30 min. etc..). Les mesures sont pratiquées au moyen d'un compteur à scintillation, en comparant la radioactivité du sang total à celle d'un échantillon de la solution administrée conservé pour ce fait.

Le turnover est fonction du volume plasmatique, du taux du fer sérique et de la fraction de Fe59 disparue de la circulation dans l'unité du temps.

En se basant sur le principe que le pool ferrique général est unique, que le mélange de la dose traceuse avec ce pool est presque instantané et, enfin, que le Fe59 disparu de la circulation n'y revient pas (tout au moins, pendant la durée de l'expérimenta-

tion), la vitesse de sa disparition du plasma doit être constante et peut être représentée, théoriquement , par une simple fonction exponentielle, c'est-à-dire par une ligne droite sur un papier semi-logarithmique (Huff) (43), Bothwell (9). Ensuite, en se servant pour les mesures d'une quantité définie de sang (p.e. 100 cc), on élimine la nécessité de calculer le volume plasmatique, et on peut plus facilement comparer les résultats des deux sujets différents.

Les deux faits ci-dessus nous permettent de simplifier beaucoup la formule du turnover, qui, ainsi, peut être :

$$T = \frac{\text{Taux du fer sérique(mg/100cc) x 0,693x 1440}}{T^{1/2}}$$

où T = turnover en mg/ jour/100 cc de sang, 0,693 = logarithme naturel de 2 ; 1440 = minutes/jour, et $T^{1/2}$ = temps nécessaire pour que la moitié de la radio-activité plasmatique initiale disparaisse (Bothwell, 1957) (86). Puisque 0,693 x 1440 = 1000 approximativement, la formule devient :

$$T = \frac{\text{Taux du fer sérique en gamma/100 cc}}{T\ 1/2}$$

Le turnover dépend donc essentiellement du taux du fer sérique et de la vitesse de clearance du Fe59 plasmatique. Normalement, cette dernière corrige les variations du premier, de sorte que le turnover reste stable. Toute augmentation du fer sérique est compensée par une baisse de la vitesse de la clearance (le $T^{1/2}$ s'élève). Néanmoins, cette correction n'est pas parfaite : les variations du taux du fer sérique au courant de la journée ne sont que partiellement équilibrées par le T½ et ainsi, le turnover peut varier en suivant un peu le fer sérique (Bothwell et Mallet) (11).

Nous avons vu qu'un des principes de la mesure du turnover plasmatique est que le pool ferrique de l'organisme est unique. Or, ceci a été contesté.

Sharney et coll. (70) ont constaté expérimentalement que la vitesse de disparition du fer plasmatique n'est pas représentée par une seule ligne exponentielle mais par deux. En effet, ils ont remarqué que, si pendant les 30 premières minutes les points expérimentaux se placent bien sur une ligne droite du papier semi-logarithmique, les résultats ultérieurs dévient nettement de cette ligne initiale pour se placer sur une autre, plus horizontale. La ligne courbe obtenue est la somme de deux lignes exponentielles.

Ce fait suggère l'existence de deux pools ferriques, qui diffèrent l'un de l'autre, soit par leur siège dans l'organisme soit - ce qui est plus probable - par leurs propriétés chimiques et physiologiques. Toutefois, la réalité d'une telle division n'est pas prouvée d'une façon formelle. Les observations de Sharney et coll. concernent des cas de polycythemia vera, c'est-à-dire des cas présentant une grande activité érythropoïétique.

On pourrait rapprocher de ces faits les observations de Dubach et Moore (1946) qui avaient constaté que le fer le plus récemment stocké est plus mobilisable que les réserves anciennes. D'autres ont constaté aussi que le fer provenant de la destruction hémoglobinique est réutilisable pour la formation de nouveaux globules rouges sans apparaître se mélanger avec les réserves tissulaires. De même il semble que les petites quantités de fer ajoutées à la circulation, soit par absorption intestinale, soit par injection intra-veineuse, soient, de préférence, utilisées pour l'érythropoïèse.

Tous ces faits tendent donc à démontrer qu'il existe deux pools ferriques, l'un "labile" (destiné à l'hématopoïèse), l'autre "fixe" (de réserve) (Greenberg et Wintrobe, 1946). Ces deux pools ne sont pas toutefois absolument étanches : leurs interchanges sont assez intenses.

Or, le grand problème qui se pose est de savoir si le Fe59 injecté par voie intraveineuse se mélange avec la totalité du fer du corps ou avec le seul pool "labile". Dans ce dernier cas, le turnover d'une dose traceuse ne nous renseignerait que sur l'activité érythropoïétique, en ignorant complètement l'état des réserves ferriques.

Récemment, il a été démontré que le turnover du fer plasmatique dépend à la fois de l'érythropoïèse et du métabolisme ferrique tissulaire non-hématopoïétique. Leur importance respective est difficile à préciser, étant donné que nous ne pouvons pas les étudier absolument séparés. De toute façon, il semble bien que l'arrêt presque complet de l'érythropoïèse (par irradiations médullaires) n'entraîne qu'une chute partielle du turnover, jusqu'à la moitié de sa valeur normale. Le turnover restant est donc lié à l'activité tissulaire. D'autre part, il a été prouvé que, chez les sujets présentant une surcharge ferrique, le pourcentage d'utilisation du Fe59 dans les globules rouges est diminué, ce qui indique qu'une partie du radio-élément a été mélangée au fer des tissus.

En conclusion, même si l'on admet l'existence de ces deux pools, (*), leurs inter-

---

(*) Nous verrons plus bas que les données anatomopathologiques ne sont pas en faveur d'une telle division. Le fer tissulaire ne peut pas être considéré comme "fixe" ou "mort". Il compromet très peu le fonctionnement tissulaire et peut se mobiliser à tout

changes très importants nous permettent d'avancer que la dose traceuse du Fe59 peut nous fournir des renseignements inappréciables sur l'état des réserves et, en général, sur le comportement tissulaire envers le métal. Ainsi, l'étude du turnover reste, dans l'état actuel de nos connaissances, la seule méthode pouvant vraiment mettre en évidence les troubles métaboliques du fer au cours de l'hémochromatose.

Des travaux sur le Fer marqué, nous choisirons principalement, ceux de Bothwell (7), qui s'étendent de 1951 à 1955.

Les premières études de cet auteur s'intéressent aux sujets hémochromatosiques jeunes, typiques, présentant une atteinte cardiaque.

---

moment.

L'apparition de l'hémosidérine dans l'intérieur des cellules se fait au niveau de certains corpuscules membraneux (que Richter (68) appelle "sidérosomes") ayant une structure très comparable à celle des mitochondries, sans, toutefois, qu'on puisse les identifier à celles-ci.

Ces corps intra-cellulaires peuvent être rencontrés dans le foie, le système réticulo-endothélial et les tubes rénaux des animaux en sidérose expérimentale, fait qui nous incite à penser que la déposition suit un processus identique dans divers types de cellules.

D'autres auteurs que Richter ont signalé les mêmes faits : Ainsi Gillman avait noté au cours des hémosidéroses nutritionnelles que l'accumulation de l'hémosidérine se faisait au niveau des corpuscules intra-cellulaires, que l'auteur avait identifiés aux mitochondries. De même, Harvier et coll. en pratiquant des ponctions-biopsies du foie répétées, au cours des hémochromatoses, ont constaté que l'apparition des corpuscules est antérieure à toute accumulation ferrique et témoigne une souffrance cellulaire primitive, sans rapports, par conséquent, avec la surcharge ferrique, qui lui succède.

Il obtient chez ces sujets des résultats très caractéristiques, parce qu'intenses, tout à fait propres à l'hémochromatose. Ces résultats convergent vers les points suivants :

Après administration orale de fer radio-actif, on constate que:

a) le jeune hémochromatosique absorbe 72 % de la dose administrée, alors que le sujet. témoin en absorbe seulement 26 % (la partie absorbée est calculée par la différence entre la dose ingérée et celle retrouvée dans les selles).

b) Les quantités de Fe59 dans le sang sont toujours supérieures à celles du sujet normal, pendant une très longue période. On obtient une courbe, qui présente, en premier lieu, une flèche (due, très probablement, au fer plasmatique après absorption), ensuite une pente descendante, liée au stockage viscéral et la disparition consécutive du fer sanguin, et, enfin, une portion ascendante, due à l'augmentation progressive de la radio-activité sanguine par libération du fer marqué et son incorporation dans les globules rouges. Trente jours après, la quantité retrouvée dans le sang est de 3,5 % de la dose administrée, alors qu'elle est de 1,1 % chez le sujet normal.

Le fer est donc d'abord stocké, et, ensuite, se mobilise progressivement, au fur et à mesure des besoins de l'hématopoïèse. Cr, les endroits de stockage ferrique sont différents entre le sujet normal et l'hémochromatosique. Lanini (50), dans un travail récent, a démontré que, chez un cirrhotique alcoolique, le fer, qui a quitté le plasma, est capté électivement par la moelle osseuse et non par le foie ou la rate. Le Fe59 apparaît progressivement dans la circulation, alors que la radio-activité de la moelle osseuse diminue d'autant (43). Au bout de 7-10 jours, 90 % de la

dose injectée par voie intra-veineuse a été utilisé par l'érythropoïèse. Mais l'hémochromatosique se comporte différemment : l'accumulation du fer est plus importante au niveau du foie qu'au niveau de la moelle osseuse et son apparition dans les globules rouges néoformés est plus lente et moins forte que normalement : le coefficient d'utilisation ne dépasse pas 70 %. En effet, bien que l'érythropoïèse ne soit pas troublée dans l'hémochromatose, l'hypersidérinémie et l'augmentation des réserves en fer de tous les organes abaissent l'activité spécifique du Fe59 injecté et sont seules responsables de son incorporation restreinte dans les hématies.

Il existe donc entre le cirrhotique banal (qui se comporte, sur ce point, comme un sujet normal) et l'hémochromatosique des différences métaboliques caractéristiques.

La mesure de la radio-activité du foie et du coeur met en évidence une nette déposition au niveau de ces organes, alors qu'on ne remarque rien de comparable chez le sujet normal.

La comparaison de tous ces faits avec les résultats enregistrés chez l'hémochromatosique âgé montre que, chez ce dernier , les modifications se font dans le même sens mais à un degré beaucoup moindre. L'absorption ferrique et sa déposition viscérale sont beaucoup plus importantes chez le jeune que chez le sujet âgé. D'où la conclusion de l'auteur : "la plus grande fréquence de l'atteinte cardiaque chez le jeune peut être due à la rapidité d'évolution de l'hémochromatose. On pourrait avancer que l'atteinte myocardique est beaucoup plus en relation avec la rapidité de la déposition ferrique qu'avec les quantités déposées. Ceci expliquerait l'absence totale de corrélation entre ces dernières et le degré de la myocardite. Par conséquent, le fer altère le muscle car-

diaque beaucoup plus à cause de la rapidité de son accumulation que par sa quantité absolue".

De toute façon, que cette explication soit valable ou non, nous sommes déjà frappés par un fait d'une importance primordiale : les tissus sont avides de fer.

o

Les travaux ultérieurs de Bothwell (1953) (8) se consacrent à la comparaison entre l'hémochromatose idiopathique et les hémosidéroses secondaires (cinq hémochromatoses, cinq cytosidéroses nutritionnelles, trois hémosidéroses transfusionnelles et huit sujets de contrôle).

Le diagnostic de l'hémochromatose a été posé par l'association d'une cirrhose avec sidérose hépatique et d'un tableau clinique souvent typique. L'autopsie a montré une infiltration ferrique massive du foie, un peu du pancréas, mais aussi l'absence totale de pigment au reste de l'organisme. Ceci est très intéressant, puisque nous savons, depuis les travaux de Wyatt, que ces formes peuvent être considérées comme des formes débutantes. Et, nous verrons que ces formes sont les plus caractéristiques biologiquement.

Les cas post-transfusionnels sont des sujets ayant reçu plus de 100 transfusions sanguines, depuis longtemps, tous les 15 jours.

Enfin, les cytosidéroses nutritionnelles sont des sujets atteints de cette affection très répandue en Afrique du Sud et caractérisée par une hémosidérose diffuse avec cirrhose du foie.

Résumons les résultats :

Les hémochromatoses présentent, toutes, une exagération de l'absorption intestinale, et celle-ci est plus importante chez les

jeunes que chez les sujets âgés. La différence entre la quantité de fer utilisée par l'hématopoïèse et celle effectivement absorbée par l'intestin démontre bien la réalité de la grande déposition viscérale. Enfin, les mesures itératives mettent en évidence de grandes variations de l'absorption, mais celle-ci reste toujours très supérieure à la normale.

Quant aux cytosidéroses nutritionnelles, quatre sur cinq sujets n'absorbent que très peu de fer (peu de fer dans les organes, peu de fer dans le sang). Seul le 5e présente un fort stockage au niveau du foie, fait qui prouve un accroissement de l'absorption intestinale. Or, Bothwell lui-même admet que le choix de ses cas était mauvais, parce que cas différents. En effet, les quatre premiers étaient hospitalisés pendant un certain temps avant l'expérimentation et étaient par conséquent nourris d'une façon bien équilibrée et d'un régime riche en phosphates et acides aminés. Le 5e, par contre, vaquait toujours à ses occupations et restait soumis au régime carentiel et riche en fer, banal dans cette région. Or, si l'on admet, avec tous les auteurs, que le trouble de l'absorption est lié à une carence nutritionnelle, on pourrait en déduire que ce trouble ne persisterait qu'aussi longtemps que sa cause carentielle. Celle-ci disparue, l'absorption redeviendrait normale. Par conséquent, à notre avis, les seuls résultats valables sont ceux trouvés chez ce 5ème sujet. Nous poserons donc la conclusion suivante : l'absorption intestinales des hémosidéroses nutritionnelles est supérieure à la normale, tout en restant au-dessous de celle des hémochromatosiques.

Quant aux hémosidéroses transfusionnelles, dans l'ensemble, elles sont peu avides de fer. Mais néanmoins, nous devons attirer l'attention sur un fait très intéressant : un cas

sur les trois présentait, à deux examens successifs par le fer radio-actif, une certaine déposition hépatique, démontrant ainsi que, malgré l'envahissment de l'organisme par de grandes quantités de fer provenant de transfusions, l'intestin, obéissant à d'autres facteurs, pouvait absorber du fer alimentaire, exogène, d'une façon significative. Ceci peut expliquer que de tels sujets auront un pool ferrique total supérieur à la quantité donnée par les transfusions.

o

Les travaux ci-dessus débutaient par l'administration orale de fer marqué. Or, le métabolisme ferrique ne se joue pas uniquement au niveau de l'intestin, mais aussi au niveau de tous les viscères. Nous avons vu que l'absorption intestinale est très élevée au cours de l'hémochromatose. Mais elle ne peut être considérée comme la cause primaire de la maladie ni son primum movens. Les échecs expérimentaux à reproduire les lésions hémochromatosiques par la seule augmentation de l'absorption intestinale, les données anatomopathologiques et cliniques démontrent bien que l'accroissement de l'absorption n'est pas isolé , mais elle entre dans le cadre général d'une augmentation de l'affinité tissulaire, diffuse, touchant un grand nombre de viscères, tout en ayant une certaine prédilection pour certains d'entre eux.

Par conséquent, seule l'étude des mouvements ferriques dans l'organisme pourrait nous renseigner sur le niveau de cette affinité et sur sa véritable signification. Et une telle étude n'est possible qu'au moyen de la mesure du turnover du fer plasmatique.

Avant qu'on entreprenne de mesurer le turnover par le radio-fer, Gitlow et Bayers (1952) (28) avaient essayé de mettre en évidence l'augmentation du turnover ferrique

des hémochromatosiques par injection intra-veineuse de 10 mg de fer, suivie de mesures répétées du taux du fer sérique. Les auteurs constatent que 5 minutes après l'injection, le taux du fer sérique s'élève d'une façon très importante et on note la saturation totale de la sidérophiline. Cent vingt minutes après, le fer sérique commence déjà à s'abaisser et, chez le sujet normal, il atteint son taux initial au bout de 10 heures environ. Chez l'hémochromatosique, cette baisse est très importante et très rapide : le fer sérique atteint son taux antérieur dans moins d'une heure, et même, fait curieux, il continue à baisser au-delà de ce taux pour ne s'arrêter qu'à un niveau inférieur.

L'interprétation de ces résultats est très difficile. Gitlow et Bayers pensaient que la rapidité de la chute du fer sérique chez l'hémochromatosique est en rapport avec une exagération de l'appel ferrique des tissus. Or, cette interprétation nous semble actuellement, très discutable. En effet, la dose de 10 mg de fer étant très forte, une grande partie de celle-ci doit être liée, lors de l'injection intra-veineuse, à d'autres protéines que la sidérophiline. Nous savons que ces liaisons extra-physiologiques sont très instables et, par conséquent, très rapidement détruites dans l'organisme. Chez un hémochromatosique, dont la sidérophiline est presque saturée, le nombre de ces liaisons est très élevé (plus élevé que chez le sujet normal) d'où la disparition plus rapide du fer plasmatique.

Nous touchons là un point très délicat de la mesure du turnover . En effet, une telle mesure ne peut être exacte que si la totalité du fer injecté est liée à la sidérophiline par une liaison stable, étant donné que c'est uniquement de cette façon que nous nous mettrons dans les conditions physiologiques.

Il semble donc indispensable que le fer soit injecté en très petites doses (doses traceuses), dissous dans du plasma normal (donc riche en sidérophiline désaturée) et, si possible, après étude électrophorétique de la solution, étude nous permettant de vérifier que la totalité du fer est liée à la sidérophiline seule.

En utilisant le radio-fer (voir plus haut la technique d'injection intra-veineuse d'une dose traceuse) et en remplissant toutes les conditions physiologiques, nous pouvons mesurer, d'une façon très valable, le turnover du fer plasmatique et avoir ainsi une idée générale du métabolisme ferrique.

Le premier travail intéressant l'hémochromatose est celui de Bothwell (1955) (9). Ce travail comprend la comparaison des sujets normaux (de contrôle) avec des hémochromatosiques et d'un cas de cytosidérose nutritionnelle (il s'agit ici de l'examen du même sujet examiné dans le travail précédent et dont l'absorption intestinale etait fortement élevée). Ses résultats ont été contestés , parce qu'enregistrés au moyen d'un fer radio-actif de faible activité et une technique peu sensible. Ils restent néanmoins toujours valables, étant donné que le même auteur les a confirmés récemment (1957) (86), en utilisant un radio-fer d'activité beaucoup plus forte, en compteur à scintillation (plus sensible que le compteur de Geiger utilisé auparavant) et une technique mieux au point.

Quels sont ces résultats ?

Les mesures répétées de la radio-activité plasmatique montrent que le temps nécessaire pour que la moitié du fer injecté disparaisse de la circulation (c'est-à-dire le T½) est en moyenne de 1,6 heure pour le groupe témoin, de 1,7 heure pour les hémochromato-

siques et de 2,4 heures pour la cytosidérose nutritionnelle. On peut ainsi calculer que, dans une heure, 43 % de fer plasmatique sont disparus chez l'hémochromatosique, 46 % chez le sujet normal et 29 % seulement chez le sidérosique. Or, étant donné que le fer sanguin est très élevé au cours de l'hémochromatose, les 43 % de cette quantité correspondent à des déplacements très importants, par conséquent à un turnover très augmenté. Et Bothwell fait remarquer que celui-ci atteint son chiffre le plus élevé (56 mg par jour)(*) chez un sujet jeune de 33 ans, dont l'absorption digestive représente les 72 % de la dose ingérée per os, et qui a présenté ultérieurement une insuffisance cardiaque rapidement mortelle. Ceci prouve bien l'avidité tissulaire particulière de ce sujet.

Le sidérosique nutritionnel se comporte tout différemment. Ce sujet, dont l'absorption intestinale est intense (**), présente un

---

(*) Bothwell, dans un travail ultérieur (11) admet que l'extrapolation à 24 h des résultats obtenus au bout de quelques heures d'expérimentation n'est pas sans inconvénients, étant donné que le turnover peut varier beaucoup au courant de la journée. Une telle extrapolation permet, néanmoins, de mieux comparer les résultats des sujets différents. C'est pourquoi, nous pensons qu'il faut la conserver, tout en sachant qu'elle nous donne le turnover/jour d'une façon très approximative.

(**) Il est regrettable que Bothwell n'ait pas repris cette mesure dans son nouveau travail. L'absorption intestinale de ces sujets étant très variable, il serait très intéressant de connaître sa valeur réelle au moment de l'étude du turnover. Néanmoins, étant donné que le sujet reste toujours carencé, il est plus que probable que l'absorption se maintient encore élevée.

ralentissement du métabolisme ferrique, un turnover très bas, se situant près de la limite inférieure de la normale.

Il est, pour le moment, difficile de conclure. L'examen d'un seul sujet est trop insuffisant pour tirer des conclusions définitives. Mais il semble bien qu'il y a là quelque chose de particulier, un comportement très spécial qui, c'est le moins qu'on puisse dire, s'oppose au comportement hémochromatosique d'une façon troublante.

Le métabolisme ferrique de ce sujet ressemble beaucoup à celui de certains sujets normaux, à qui on injecte des globules rouges marqués par le Fe59, globules compatibles mais dévitalisés. Leur destruction rapide dans l'organisme provoque une augmentation du fer sérique et une surcharge ferrique. Or, l'organisme normal est bien en mesure de conserver la stabilité de son turnover. Ainsi, celui-ci reste, malgré l'élévation notable du taux du fer sérique, normal. (Bothwell) (86). Ces sujets présenteront donc une surcharge ferrique sans que leur turnover soit affecté, et ceci parce qu'ils ne sont pas des hémochromatosiques.

Enfin, notons que le fer utilisé pour l'hématopoïèse, s'est révélé normal et égal dans tous les groupes (en accord avec les résultats de Finch et coll. 1949). Ceci explique la rareté de l'anémie au cours de l'hémochromatose.

o

En soumettant les hémochromatoses à une série de saignées, on réussit à exagérer les troubles ci-dessus. C'est en effet cette conclusion que tire Bothwell dans une autre partie de son travail. Il constate ainsi que, chez un sujet soumis à des saignées, la quantité de fer hématopoïétique s'élève de 21 mg/jour à 76 mg/jour. Mais en même temps, le

turnover général fut de 106 mg/jour. Par conséquent 75 % environ de celui-ci (76/106) ont été utilisés pour l'hématopoïèse, alors que le reste s'est déposé dans les viscères.

Peterson et Ettinger (59) n'ont pas confirmé totalement ces résultats. En effet, ces auteurs, en étudiant l'absorption intestinale et le Fe59 des globules rouges constatent qu'après une série importante de saignées, le fer absorbé (en plus grandes quantités qu'auparavant) se retrouve presque totalement dans les hématies, sans qu'on puisse mettre en évidence la déposition viscérale. Au moment de cette première mesure, le sujet présente une anémie hypochrome et une baisse du fer sérique, alors que les ponctions-biopsies du foie ne montrent plus d'hémosidérine. On pratique ensuite une deuxième mesure, après avoir laissé l'anémie se corriger. On constate ainsi qu'alors que l'absorption intestinale se maintient toujours au même niveau, on ne retrouve, cette fois , qu'une partie seulement du fer absorbé dans les hématies, fait qui évoque l'existence d'une certaine mise en réserve.

Il semble donc qu'il existe entre l'hématopoïèse et la déposition viscérale un équilibre. Alors que normalement, dans l'hémochromatose, la quasi-totalité du fer absorbé se dirige vers les viscères, à partir d'un certain degré de déperdition sanguine le mouvement s'inverse : le fer absorbé s'incorpore dans les globules rouges et, si les besoins de l'hématopoïèse dépassent de loin les apports extérieurs, le fer viscéral se mobilise à son tour et disparaît. Ainsi plusieurs auteurs (Peterson (59), Pirart (63), Macreggor (53)) notent le "nettoyage " du foie de toute hémosidérine, pourvu qu'on prolonge assez la durée des saignées.

La divergence entre les résultats de Bothwell

et ceux de Peterson est due à ce que les saignées du premier auteur ne sont pas encore très poussées et sont ainsi insuffisantes pour inverser le mouvement. En effet, bien que les sujets de Bothwell perdent par les saignées plus de fer qu'ils n'en reçoivent, il persiste une certaine déposition viscérale. Avant les saignées, le turnover hématopoïétique nécessitait 21 mg/jour alors que le turnover général était de 42 mg/jour. La différence de 21 mg représente donc le fer déposé. Aussitôt après les saignées, cette différence est de l'ordre de 30 mg/jour. Par conséquent, les mêmes quantités de fer, à peu près , se dirigent vers les organes.

Ceci démontre d'une façon saisissante l'affinité tissulaire, établie très anciennement par Sheldon. Il semble même que celle-ci est une "constante" chez le même individu. Les mesures répétées, après spoliations sanguines itératives, montrent que l'augmentation du turnover, qui en résulte, est toujours la même chez un même sujet (Bothwell). Les tissus semblent donc garder une certaines stabilité de leurs besoins en fer. Ils nécessitent une certaine quantité de métal et ils l'obtiendront à tout prix, même aux dépens de l'érythropoïèse, tant que celle-ci n'est pas assez forte pour inverser le mouvement.

Les études de Bothwell sont très caractéristiques, parce qu'elles concernent des sujets relativement jeunes, dont l'hémochromatose est en plein développement et dont les perturbations métaboliques sont très importantes. Il en est différemment chez les sujets âgés :

Chodos, Ross et coll. (17) en étudiant, très récemment, l'absorption intestinale d'un certain nombre d'hémochromatosiques âgés, démontrent que celle-ci est presque nulle, sensiblement égale à celle des sujets normaux.

Cette conclusion, s'opposant aux précédentes, ne manque pas d'intérêt. En effet, comment pourrait-on expliquer la présence de ces énormes quantités de fer intra-hépatique et ailleurs, si l'on n'admet pas une exagération de l'absorption pendant une certaine période de la vie des sujets ?

Il est très probable que les cas de Chodos soient des cas "saturés" (*). L'organisme ayant atteint un certain degré d'infiltration ferrique arrête toute absorption. Or, il y a un moyen simple pour faire "marche arrière" : ce sont les saignées. Ainsi, Chodos, après en avoir pratiqué une série, remarque que les sujets se remettent à se comporter comme de véritables hémochromatosiques et réabsorbent le métal. Il est certain que

---

(*) Plusieurs auteurs ont pensé à l'existence d'une telle possibilité. D'abord Belfour, Hahn, Bale et coll. (1942) la signalent. Mais leur étude est basée sur la mesure du Fe59 des hématies une semaine après administration orale. Etant donné que l'érythropoïèse de l'hémochromatosique est normale, leurs résultats, ignorant la déposition viscérale, n'ont aucune valeur. La même objection vaut pour l'étude de l'absorption intestinale par l'épreuve d'hypersidérémie provoquée (Dreyfus et Schapira). En effet, nous savons actuellement que seule la comparaison entre la dose ingérée et celle retrouvée dans les selles peut donner une image approximative de l'absorption. La mesure unique du fer sérique oublie totalement la déposition viscérale, dont l'exagération peut fausser complètement les résultats. Ainsi, Bothwell et Mallet (10) en mesurant l'absorption intestinale au moyen du Fe59 administré per os et en comparant la radio-activité des selles à la radio-activité plasmatique après l'absorption concluent à l'absence de corrélation : l'activité plasmatique indique souvent une absorption inférieure à la réalité.

l'accroissement de l'absorption n'est pas uniquement lié à la lutte de l'érythropoïèse contre la spoliation sanguine, mais aussi à l'hémochromatose, puisqu'il continue même après le retour du fer sérique à la normale et la reconstitution de réserves normales. Quand celles-ci atteindront ultérieurement un certain degré, leur plafond, l'absorption s'arrêtera de nouveau.

On conçoit l'importance de cette notion du plafond qui se dégage de tous ces travaux. Si l'on admet que l'affinité tissulaire est une "constante" organique de l'individu, le "plafond" doit être par conséquent, un degré défini d'imprégnation ferrique toujours fixe pour le même individu. Il semble que tout se passe comme si, dans l'hémochromatose idiopathique, l'organisme s'est fixé un but à atteindre, qui est la précipitation d'une quantité définie de fer. Au cours de la phase de développement de la maladie, l'accumulation se produit de façon progressive à une vitesse plus ou moins grande (et nous avons vu la valeur pronostique qu'on pourrait attacher à cette vitesse). Ensuite, le sujet vieillissant et les tissus s'infiltrant de plus en plus de fer, le turnover s'abaisse progressivement pour atteindre, à un âge avancé, un niveau très bas. En ce moment, même si les réserves ferriques dépassent de 20 fois le niveau normal (comme il arrive souvent), l'appel sera très faible : le turnover ne dépassera que de très peu sa valeur normale. Ceci explique aussi que l'appel tissulaire soit un phénomène actif, et non passif, puisque, dans ce dernier cas, l'augmentation du turnover serait proportionnelle aux réserves.

La diminution extrême de l'appel ferrique ne doit pas nous faire conclure que l'évolution de la maladie se ralentit aussi. Les manifestations hémochromatosiques ne sont pas dues à la surcharge ferrique (Wyatt (81), Higginson (39)). L'absence de corrélation surcharge

ferrique-signes cliniques (Cachera et Darnis) (15) est assez éloquente. Par conséquent, l'arrêt de l'accumulation ferrique ne signifie pas nécessairement arrêt de l'évolution. Naturellement des travaux ultérieurs seront nécessaires pour confirmer ou non cette pensée. On pourrait, en fait, se placer devant deux possibilités :

a) soit que la précipitation du fer est un trouble enzymatique évoluant parallèlement à un trouble plus général, dont elle est le témoin, et, par conséquent, elle s'arrête avec ce dernier.

b) soit que la précipitation ferrique, étant un trouble à plafond, s'arrête à un moment donné, alors que le trouble sous-jacent, n'ayant pas un tel plafond, continue toujours à évoluer.

On voit facilement que résoudre ce problème serait résoudre le pronostic de l'hémochromatose. Dans l'état actuel de nos connaissances il est difficile de se prononcer. Le problème sera résolu définitivement quand nous posséderons un bilan complet du métabolisme du fer au moyen de Fe 59, chez des enfants des familles hémochromatosiques, pris depuis leur jeune âge et suivis jusqu'à un âge avancé de leur vie. Un tel travail, comparé à l'évolution clinique, nous donnerait des renseignements inappréciables.

CONCLUSION

Les travaux sur le Fe59 sont encore très incomplets. Par exemple, les auteurs étudient soit l'absorption intestinale, soit le turnover du fer sanguin, mais aucun les deux à la fois.

Néanmoins, le Fe59 nous a fait connaître le métabolisme du fer chez le sujet normal ou l'hémochromatosique. Il a jeté la lumière

sur la notion fondamentale de l'affinité tissulaire et de son plafond, affinité qui ne semble être que le témoin d'un trouble métabolique plus profond. Il nous a rendu, enfin, accessibles, malgré le caractère très incomplet des recherches, les différences métaboliques des hémochromatoses idiopathiques et des hémosidéroses secondaires. Sur ce dernier point, il a démontré la valeur secondaire de l'absorption intestinale, qui peut être élevée (par lésion de la muqueuse) alors que l'affinité tissulaire générale est normale. Cette différenciation de deux processus sera fondamentale pour la compréhension des caractères différentiels de l'hémosidérose nutritionnelle et de l'hémochromatose idiopathique.

-:-

RAPPORTS ENTRE L'HEMOCHROMATOSE IDIOPATHIQUE ET LES HEMOSIDEROSES SECONDAIRES

-:-

A/- HEMOSIDEROSE TRANSFUSIONNELLE.

La première observation d'hémochromatose transfusionnelle connue est celle de Kark (1937) (44) :

Il s'agit d'un homme de 30 ans présentant une anémie aplastique et maintenu en vie par des transfusions répétées. Neuf ans plus tard, apparaissent une hépatomégalie et une diminution de la tolérance aux sucres. Onze ans plus tard, l'impuissance, la perte des poils et le teint grisâtre vien ent compléter ce tableau. La biopsie de la peau fut démonstrative en mettant en évidence l'hémosidérine dermique. Le malade avait reçu en tout 290 transfusions.

Depuis, plusieurs auteurs ont publié des cas comparables, mais, nous le verrons, non identiques entre eux ou à celui de Kark, dont l'observation est très riche cliniquement, puisqu'elle englobe un tableau endocrinien et diabétique, signes qui sont rares dans les hémosidéroses transfusionnelles publiées à sa suite.

Il s'agit, en général, d'adultes des deux sexes, atteints le plus souvent d'anémie aplastique, plus rarement d'ictère hémolytique, de

maladie de Biermer, de leucose, de maladie de Banti et soumis pendant un temps prolongé à des transfusions répétées (souvent plus de 10 litres).

Péan présenta en 1955 (57) une intéressante mise au point biologique et anatomo-clinique.

Il signale que le taux du fer sérique s'élève rapidement après quelques transfusions, tandis que la capacité de saturation de la sidérophiline s'abaisse d'une façon considérable. Le rapport tend ainsi vers l'unité.

Du point de vue anatomique :

- le foie présente une infiltration surtout périportale, avec augmentation du tissu fibreux, considéré comme un début de cirrhose.
- les ganglions abdominaux sont très pigmentés. C'est une pigmentation énorme, massive avec sclérose importante (x)

(x) L'origine de ce pigment a été très débattue, mais son origine intestinale (par absorption) n'a pas été prouvée. Il semble provenir :
a) du sang. Peterson et Mann (60) ont démontré, au moyen du fer radio-actif que la lymphe intestinale ne contient qu'une partie infime du fer absorbé par l'intestin. Les quantités qu'on y trouve sont dues à un mouvement direct du sang vers la lymphe. Ce passage doit être très important chez les polytransfusés, dont le sang circulant est périodiquement envahi par de grandes quantités ferriques d'origine exogène.
b) du foie. Wyatt (81) remarque que les ganglions les plus touchés sont ceux qui drainent les lymphatiques périlobulaires intra-hépatiques. Il constate aussi qu'il existe un certain mouvement des macrophages hépatiques, bourrés de pigment, du centre du lobule vers la périphérie, où ils se jettent dans les canaux lymphatiques. Par conséquent, au moins une partie du pigment ganglionnaire provient d'une mobilisation secondaire de l'hémosidérine hépatique.

- rate : peu de pigments dans l'ensemble. L'infiltration est bien moindre que celle qu'on trouve au cours des anémies hémolytiques.
- pancréas : très peu de pigment avec très peu de sclérose.
- Enfin, la thyroïde, la zone glomérulée des surrénales, les tubules rénaux sont infiltrés de pigment.

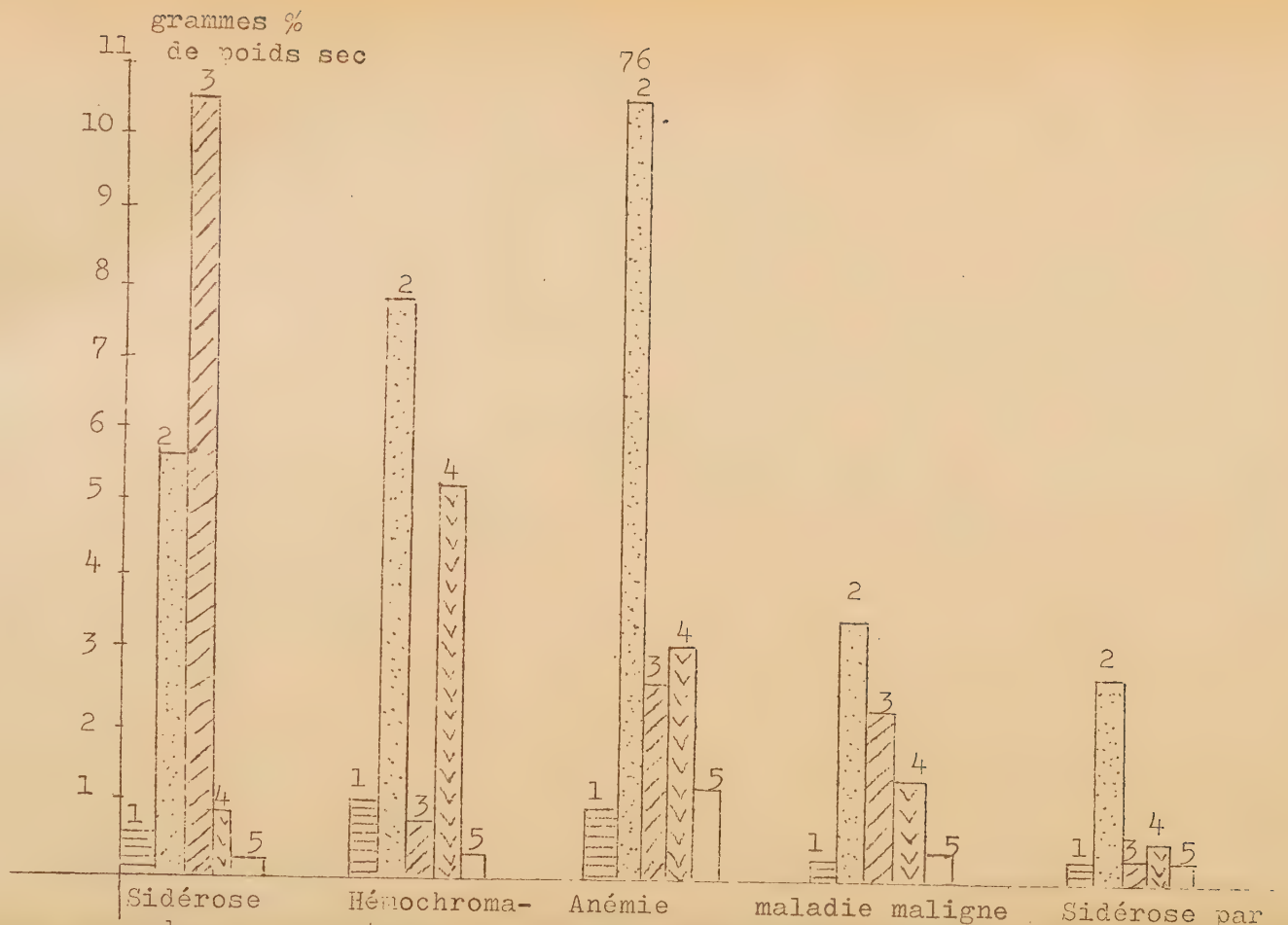
Il existe donc une cytosidérose diffuse. Ceci est un fait bien établi.

Wyatt rapporte en 1956 (81) 26 nécropsies de cas polytransfusés pour une anémie aplastique ou pour une maladie lymphomateuse maligne. Il en tire deux conclusions majeures :

a) l'existence de quantités très importantes de fer ne s'accompagne pas d'altération fonctionnelle.
b) la modification anatomique des tissus n'entraîne pas nécessairement leur dysfonctionnement.

En effet, il ne rencontre pas un seul cas de diabète sur 26 cas malgré l'infiltration pigmentaire du pancréas, infiltration touchant à la fois les acini et les îlots. La pigmentation pancréatique n'existe que quand le stockage ferrique de l'organisme atteint un certain degré. Il ne remarque ensuite aucun signe clinique ou biologique d'hypo-surrénalisme, alors que la zone glomérulée des surrénales est presque constamment pigmentée. Il fait noter enfin que quelques cas présentant une cytosidérose hépatique massive ne font pas de cirrhose.

En outre, l'étude de la répartition viscérale du pigment est d'une importance primordiale. Le dosage chimique du fer dans chaque organe met en évidence des différences significatives entre les formes exogènes de l'hémosidérose et l'hémochromatose idiopathique. L'histogramme de la page suivante montrant


grammes %
de poids sec
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
76
Sidérose des Bantus
Hémochromatose
Anémie transfusée
maladie maligne transfusée
Sidérose par ingestion orale de fer

DISTRIBUTION PIGMENTAIRE (d'après Wyatt)
(quantites ferriques maxima)

LEGENDE

coeur

foie

rate

pancréas

surrénales

Note : La différence entre l'accumulation du fer des anémies transfusées et des maladies malignes transfusées est due à la plus longue survie des premières et le plus grand nombre de transfusions reçues.

les quantités ferriques en grammes % de poids sec de chaque organe, défie toute description.

Il y a , en effet, deux faits qui se dégagent de cet histogramme comparatif :

a) Les quantités ferriques stockées sont plus importantes au cours des anémies polytransfusées qu'au cours de l'hémochromatose.

b) La comparaison du fer splénique au fer pancréatique, dans les deux affections, met en lumière une différence fondamentale : richesse en fer de la rate (par rapport au pancréas) au cours des hémosidéroses transfusionnelles (fait compréhensible, étant donné le rôle réticulo-endothélial de la rate), richesse en fer du pancréas de l'hémochromatose idiopathique, fait qui évoque une affinité tissulaire particulière de cet organe.

Il existe, par conséquent, entre l'hémosidérose et l'hémochromatose, des différences cliniques et anatomiques, qui nous font douter de l'identité des deux affections. Et nous verrons qu'une critique plus serrée des observations publiées nous fera douter davantage.

c

Nous avons admis que, pour poser le diagnostic d'hémochromatose, il y a une base de départ qui est l'association "cytosidérose hépatique + cirrhose", base constituant un minimum indispensable au diagnostic.

Or, la présence de cirrhose dans tous les cas d'hémosidérose transfusionnelle publiés est loin d'être constante et sa fréquence, plus ou moins grande, a été très discutée.

Le gros foie n'est pas constant (Gonin le rencontre 17 fois sur 24, en 1952), et la cirrhose elle-même est d'une fréquence variable

selon chaque auteur. Alors que Cottier (19) la signale uniquement 3 fois sur 39 cas publiés dans la littérature jusqu'en 1952, Schwartz et Blumenthal (71) pensent qu'elle est beaucoup plus fréquente.

A quoi est due cette divergence ?

Premièrement au fait que les critères de la cirrhose hépatique changent d'un auteur à l'autre. Plusieurs anatomopathologistes (surtout en Amérique) sont très peu exigeants et posent le diagnostic devant toute augmentation du tissu fibreux hépatique. En effet, dans l'analyse des cas de Schwartz et Blumenthal on rencontre fréquemment l'expression "hémosidérose et fibrose" du foie, ce qui ne signifie pas nécessairement cirrhose de Laënnec. Par contre, dès qu'on essaie de baser le diagnostic sur une modification histologique plus importante, le nombre des cirrhotiques diminue considérablement (Cottier).

Deuxièmement, il est vrai qu'il y a un certain nombre d'observations dans lesquelles le diagnostic a été posé simplement sur la découverte d'un gros foie, sans autopsie ni ponction-biopsie, ou, quand celle-ci a été pratiquée, la cirrhose manquait. Est-on en droit d'éliminer tous les cas, quand on sait, qu'en pratique, un gros foie correspond le plus souvent à une cirrhose et que le fragment de la ponction-biopsie peut facilement l'ignorer ?

Il est par conséquent très difficile de conclure. Mais on en tire l'impression que la cirrhose est dans l'ensemble peu fréquente (Weill) (78).

D'autre part, même quand elle est présente, nous devons douter de son origine hémochromatosique. En effet, le gros foie existe avant les transfusions et continue à croître après celles-ci. Souvent aussi, on voit apparaître un ictère transfusionnel , si fré-

quemment cirrhogène. Enfin, de nombreux auteurs (Wyatt, Brasseur (13)) admettent un facteur anoxique lié à l'anémie de ces sujets et touchant le foie. D'autres (Cattan et coll.) ont parlé d'autoanticorps, surtout dans les cas de maladie hémolytique. Wyatt, dans son étude anatomique, signale souvent des modifications très variées, comme la prolifération désordonnée du tissu fibreux avec zones irrégulières de nécrose et des réactions inflammatoires très importantes, faits qui démontrent la part d'un autre facteur que la simple sidérose hépatique.

Il existe donc un certain nombre de cirrhoses qui sont dues à d'autres facteurs que l'hémochromatose et qu'il nous faudra éliminer du cadre de cette maladie.

Ainsi le doute sur l'identité de l'hémochromatose idiopathique et de l'hémosidérose transfusionnelle s'accentue. Mais il ne faut pas pour autant conclure que cette identité est impossible. Du nombre considérable des cas rapportés, il semble bien qu'il faille admettre qu'un certain nombre d'entre eux sont de véritables hémochromatoses. Pour éclairer la valeur inégale des observations, nous procéderons à leur division en plusieurs groupes dont chacun trouvera un cas représentatif parmi les exemples suivants :

1er exemple (Morningstar, 1955) (55) :

Homme de 59 ans, qui présente une anémie aplastique, probablement secondaire à des traitements multiples par les rayons X. Il reçoit ainsi 254 transfusions sanguines, en l'espace de 11 ans (1938-1949). En 1947, la pigmentation cutanée est manifeste, généralisée, mais plus marquée au niveau des surfaces découvertes. Elle devient progressivement plus intense. En 1948, on note un épisode diarrhéique sévère avec stéatorrhée. La courbe d'hyperglycémie provoquée est nor-

male. Pas de glycosurie. Mais en 1949, celle-ci apparaît, alors que la glycémie oscille entre 1,70 g/l et 3,57 g/l. Signalons le gros foie, la grosse rate et surtout l'impuissance. Au cours de sa dernière hospitalisation, il accuse une asthénie profonde et des crampes abdominales sans localisation précise. Une confusion mentale précède de peu la mort.

A la nécropsie, on est frappé par la pigmentation diffuse touchant tous les viscères. Les fibres myocardiques sont, ainsi, très riches en fer. Le foie est aussi très pigmenté (cellules parenchymateuses, régions portales, cellules de Kupffer, épithélium des canalicules biliaires). Il présente aussi un bouleversement architectural, avec distorsion lobulaire, due à l'apparition d'un tissu fibreux abondant, surtout entre les zones portales mais s'étendant aussi entre les lobules. Le pancréas est fibrosé, très riche en pigment ferrique, qui intéresse à la fois les acini, les îlots et le tissu conjonctif. On note, en outre, l'hémosidérose de l'épithélium gastrique et des glandes de Brunner, de la zone glomérulée des surrénales et des cellules réticulo-endothéliales de la moelle osseuse et des testicules. La rate est riche en fer et plus ou moins fibrosée. Au niveau des testicules, on signale le remplacement de l'épithélium séminifère par des cellules de Sertoli, la fibrose, l'absence de spermatozoïdes.

2ème exemple (Davies, 1956) (22) :

Une femme de 54 ans présente une anémie normocytique sévère. La ponction sternale montre une hypoplasie prédominant sur la série rouge. Elle reçoit des transfusions répétées toutes les 4-6 semaines jusqu'à sa mort. Elle reçoit en outre un traitement martial intra-veineux. Dès les premières transfusions on note déjà la chute des poils. Entre 1947

et 1951, on lui administre 57 l de sang. On note à ce moment une légère pigmentation cutanée et une hématomégalie. Pas de diabète. Elle meurt en 1953, d'une broncho-pneumonie.

A l'autopsie, on découvre une cirrhose bien développée, avec cytosidérose très importante, diffuse. Tout l'organisme est envahi par de larges quantités de pigment. Mais il y a trois faits, très intéressants à signaler : a) l'absence de toute fibrose pancréatique, malgré l'infiltration ferrique. b) l'abondance de pigment dans la rate, la moelle osseuse et le coeur, organes beaucoup plus infiltrés que dans l'hémochromatose idiopathique (en accord avec l'histogramme de Wyatt) et surtout c) la quantité de fer trouvée dans la totalité des viscères (environ 18,63 g) est égale à celle donnée par les transfusions et le traitement martial intra-veineux antérieur. Par conséquent, le fer de l'organisme ne provient pas de l'intestin : nous pouvons affirmer que l'absorption intestinale a été minime ou nulle.

3ème exemple (Womack et Brownlee, 1950) (79):

Il s'agit d'une petite fille traitée depuis l'âge de 4 mois pour une anémie hypoplastique avec défaut de maturation. A 5 ans ½ elle est en vie, après avoir reçu 39 l. de sang, mais elle a développé une pigmentation progressive sans signes de cirrhose ni de diabète. La biopsie cutanée est positive.

4ème exemple (Womack et Brownlee, 1950) (79) :

Homme de 25 ans, reçoit en l'espace de quatre ans 66 litres de sang pour anémie aplastique. Il meurt de décompensation cardiaque rapide et résistante à la digitale et aux diurétiques mercuriels. Chez lui étaient apparues progressivement une hépatomégalie et une pigmentation cutanée. Pas de diabète. L'étude de l'absorption du fer radio-actif montre une absence d'absorption (0,2 % de la dose ingérée).

A l'autopsie, on découvre de grandes quantités d'hémosidérine dans le foie, le pancréas, la muqueuse digestive, la moelle osseuse, les tubes contournés des reins, le cortex surrénal, les poumons. Mais il y a deux faits très importants : l'absence de cirrhose et les graves lésions de myocardite avec dépôts abondants de pigment.

Nous apercevons ainsi, du premier coup d'oeil, la valeur inégale de ces observations. Le cas de Morningstar est une hémochromatose véritable. Nous avons été persuadés par la présence d'un syndrome endocrinien typique, du diabète, et même là survenue de ces douleurs abdominales si étrangement identiques à celles rencontrées parfois au cours des hémochromatoses.

Malheureusement, nous ne connaissons pas l'absorption intestinale du fer radio-actif chez ce sujet. En effet, il existe un certain nombre d'hémosidéroses transfusionnelles au cours desquelles l'absorption intestinale du fer est augmentée. Block, en 1952, Goldish et Aufderheide, en 1953, ont signalé ce fait. Péan signale, de même, que cinq cas sur 23 présentent un fer hépatique plus élevé que la totalité de fer injecté lors des transfusions.Il existe, par conséquent, chez eux, un accroissement de l'absorption intestinale.

Or, un grand problème se pose :

Est-ce que cet accroissement entre dans le cadre général d'une augmentation de l'affinité tissulaire, c'est-à-dire dans le cadre général du trouble qui définit l'hémochromatose idiopathique ?

Ou s'agit-il d'une modification locale, d'une altération localisée à la muqueuse duodénale, dont la sensibilité à l'anémie-anoxie et aux transfusions (Péan) est bien prouvée ?

Wyatt remarque que 5 sur 26 hémosidéroses transfusionnelles, étudiées anatomiquement et chimiquement , ont un pool ferrique total plus grand que le fer transfusé. Mais à l'étude attentive de ces cinq cas, on pourrait noter que, chez quatre d'entre eux, la différence entre les deux quantités est minime :

Le 1er cas, transfusé pendant 4 ans, reçoit 34,6 g de fer et en présente 37,2 g.
Le 2ème cas, transfusé pendant deux mois, reçoit 4,5 g de fer et présente 5,4 g.
Le 3ème cas, transfusé pendant trois ans, reçoit 9,2 g de fer et en contient 10,3 g.
Le 4ème cas, transfusé pendant six ans, reçoit 10,5 g de fer et en contient 12,2 g.

Donc, dans aucun de ces cas, la différence ne dépasse 2 g, même quand les transfusions durent depuis 4 et 6 ans. La répartition pigmentaire est la répartition typique des hémosidéroses transfusionnelles, c'est-à-dire peu dans le pancréas et beaucoup plus dans la rate.

Mais le 5ème cas diffère d'une façon troublante :

Premièrement, parce que, quoique transfusé pendant cinq mois et ayant reçu seulement 5,7 g de fer, il en présente 12,5 g, donc une quantité supérieure au double de la dose reçue.
Deuxièmement parce que la répartition pigmentaire est typiquement hémochromatosique : quantités très importantes au niveau du pancréas (1,08 g % alors que cette quantité ne dépasse pas habituellement 0,1 g % dans les hémosidéroses) et absence presque totale dans la rate.

Un cas comparable à celui-ci a été publié par Zeltmacher et Bevans en 1945 (82). Leur sujet avait reçu uniquement 17 transfusions et présentait déjà une pigmentation cutanée,

une cirrhose et une courbe d'hyperglycémie paradiabétique (sans glycosurie). A l'autopsie, on note une infiltration importante des surrénales, du coeur, de la thyroïde. Le foie seul contient 29 g de fer alors que le sujet avait reçu seulement 6,5 g. On doit souligner le fait qu'il y avait énormément de pigment au niveau du foie et du pancréas et peu dans la rate et la moelle osseuse.

Il est très vraisemblable que de tels cas sont des hémochromatosiques en puissance.

La réponse donc au problème que nous avons posé peut être la suivante : il existe souvent au cours des hémosidéroses transfusionnelles un accroissement de l'absorption intestinale, mais il reste dans la majorité des cas, minime, étant lié à un trouble local de la muqueuse duodénale. Ce fait concerne les quatre premiers cas de Wyatt. Dans un nombre très limité des cas, il peut devenir, par contre, extrêmement intense, évoquant ainsi une avidité ferrique très importante, avidité dont la grande intensité ne se rencontre que dans les hémochromatoses. Et nous verrons plus bas l'explication qu'en donne Cottier.

Bothwell, qui a étudié l'absorption intestinale de trois anémiques polytransfusés (voir chapitre Fe 59), a constaté, chez l'un d'eux, une nette déposition hépatique, mettant ainsi en évidence une augmentation de l'absorption. Pouvons-nous conclure que ce sujet possède le trouble hémochromatosique ? Nous devons répondre par la négative. L'augmentation de l'absorption doit, pour qu'elle soit significative, être très importante. Or Bothwell trouve une radio-activité hépatique de l'ordre de 20, alors qu'elle atteint le chiffre 500 dans les hémochromatoses. Il s'agit donc, très vraisemblablement, d'une absorption par

lésion muqueuse (*).

En somme , pour revenir au cas de Morningstar, nous avons posé le diagnostic d'hémochromatose, malgré notre ignorance de l'intensité de l'absorption intestinale, ou de la répartition pigmentaire dans l'organisme, pour deux raisons : a) l'association d'hémochromatose et d'une anémie polytransfusée est possible. Les faits ci-dessus le prouvent d'une façon irréfutable. b) le tableau clinique est typique d'une véritable hémochromatose idiopathique.

Nous considérons ce cas comme le chef de file d'un groupe, d'un certain nombre d'hémosidéroses transfusionnelles qui sont de véritables hémochromatoses. Nous ferons entrer dans le même groupe toute hémosidérose où l'on a prouvé l'augmentation de l'affinité tissulaire soit par l'augmentation de l'absorption intestinale, soit, mieux, par l'étude du turnover ferrique de ces sujets.

Toute autre hémosidérose sera considérée comme une affection à part, caractérisée par la diffusion du pigment dans l'organisme, par une répartition pigmentaire et un métabolisme différent de l'hémochromatose.

Nous éliminons ainsi le cas de Davies, où l'on note que la quantité de fer viscéral est égale à celle donnée par les transfusions, la petite fille de Womack parce qu'elle n'a pas de cirrhose, et le cardiaque du 4ème exemple parce que l'absorption intestinale est nulle et qu'il n'est pas cirrhotique.

(*) Nous ne devons pas oublier qu'il a été démontré qu'une anoxie peut provoquer une augmentation de l'absorption intestinale. Une telle anoxie peut être liée à une anémie, qui n'est, au fond, qu'une réduction de la capacité du sang à transporter l'oxygène.

On pourrait ainsi envisager un démembrement du groupe d'hémosidérose transfusionnelle et distinguer plusieurs possibilités :

a) Association d'une hémosidérose diffuse à une cirrhose, due soit à l'effet hépatitogène des transfusions, soit à l'anémie-anoxie du sujet. Dans ces cas, la ponction-biopsie du foie met en évidence des modifications anatomiques proches de celles de l'hémochromatose idiopathique sans leur être identiques. Le tableau clinique est, de même, différent, et beaucoup moins riche que dans l'hémochromatose. On y trouve, toutefois, constamment, une hépatomégalie et une pigmentation cutanée dont l'origine est souvent difficile à expliquer puisqu'on ne retrouve dans l'examen histologique du derme ni augmentation de la mélanine ni de dépôts ferriques.

Le cas de Davies représente bien cette variété.

b) Hémosidérose diffuse sans fibrose hépatique. On doit inclure ici tous les cas où la cirrhose hépatique a été douteuse ou certainement absente.

Pour Cottier, un très grand nombre d'observations doit entrer dans ce groupe. Nous faisons entrer les deux cas de Womack et Brownlee, cas sans cirrhose.

c) Hémosidérose diffuse, avec ou sans cirrhose, mais où la survenue d'une myocardite ou d'un diabète a fait poser le diagnostic d'hémochromatose, alors qu'il s'agit là d'un choix arbitraire de quelques cas d'anémie aplastique polytransfusés ayant présenté une myocardite ou un diabète, signes indépendants d'une hémochromatose. Ces malades sont des cardiaques ou des diabétiques sans être pour autant des hémochromatosiques.

Le cardiaque du 4ème exemple entre dans ce groupe, dont sa myocardite étant certainement

indépendante de toute hémochromatose (Brasseur). Le fait que le myocarde a été trouvé très infiltré de pigment n'est pas en faveur de son origine hémochromatosique, puisque toute hémosidérose transfusionnelle s'accompagne d'une telle infiltration.

Il est très probable que les deux premiers groupes ne constituent qu'un seul, mais vu à des stades évolutifs différents. Peut-être qu'à la longue, les transfusions se répétant, on verra apparaître la cirrhose hépatique, alors que les signes cliniques s'affirment. Morningstar signale que la fibrose hépatique semble parallèle au nombre des transfusions : un sujet, ayant subi 135 transfusions montre une fibrose périportale modérée, un autre, ayant reçu 154 transfusions montre une nette augmentation du tissu fibreux, alors qu'un troisième, avec 254 transfusions, présente un bouleversement complet de l'architecture. Mais vouloir prouver, par ces faits, le rôle nécrotique et destructeur de l'accumulation ferrique serait trop hâtif. Ce parallélisme est, très probablement, dû à l'aggravation progressive de la cirrhose, liée soit à l'évolution de l'anémie (si mal jugulée par les transfusions) soit aux transfusions elles-mêmes, qui agissent sur le parenchyme hépatique par des mécanismes variés. La quantité du fer hépatique et la cirrhose semblent donc parallèles, parce que parallèles, tous les deux, au nombre des transfusions.

Les travaux de Higginson(39) sur la sidérose des Africains et ceux de Wyatt sur l'hémosidérose transfusionnelle ont prouvé, en effet, que le pigment ferrique ne joue qu'un rôle secondaire ou, peut-être, nul et que la cirrhose est liée à un trouble métabolique précis, dont la nature exacte nous échappe, mais qui présente comme manifestation extérieure une augmentation de l'affinité tissulaire du fer.

En conclusion, il semble impossible de poser le diagnostic d'hémochromatose dans les cas où aucune augmentation de l'affinité n'a été constatée. Même si le sujet reçoit 200-250 transfusions (chiffres limites trouvés dans la littérature), il ne fera pas une hémochromatose, s'il ne subit pas une modification métabolique à l'origine de la maladie. L'affection qui en résultera ne sera qu'une simple hémosidérose diffuse, avec dépôts ferriques importants et cirrhose. Par contre, un certain nombre de sujets, ayant subi un nombre variable de transfusions (souvent inférieur à 200) enrichiront leur tableau clinique et tendront à s'identifier aux hémochromatoses idiopathiques, parce que leur affinité tissulaire a été modifiée.

Cottier a défendu cette hypothèse en 1952 (19), à propos de deux observations :

a) un malade atteint de panmyélophtisie reçoit en tout 72,5 l de sang, soit 36 g de fer. L'autopsie met en évidence un foie simplement sidérosique contenant 19 g de fer.

b) Un deuxième malade (une femme) présente une anémie aplastique avec hépatomégalie et splénomégalie. Au cours de la splénectomie, on pratique une biopsie du foie, qui montre seulement une stéatose avec sidérose, mais pas de cirrhose. Elle meurt plus tard après avoir reçu 22 l de sang, soit 11 g de fer (donc 25 g de moins que le malade précédent). A l'autopsie, on découvre une hémochromatose typique. Le foie contient 26 g de fer, dont 15 g de fer de plus que la quantité injectée. Notons la fibrose du pancréas.

Ces observations prouvent bien que l'hémochromatose ne dépend pas de la quantité des transfusions. Elles sont absolument comparables aux cas de Wyatt, que nous avons signalés plus haut, et où un sujet ayant reçu moins de fer que les autres, devient néanmoins un véritable hémochromatosique.

Cottier pense que dans ces cas l'hémochromatose préexistait de façon latente. Comme hémochromatose latente, il considère celle qui, sans l'apport excessif de fer, n'est pas encore arrivée à son "expression" majeure. Il s'agirait donc d'une tendance latente de certaines cellules du corps à précipiter le fer, tendance qui ne se manifeste pleinement qu'à l'occasion d'un apport excessif de fer exogène. En outre, dans sa revue générale de 39 cas de sidérose transfusionnelle, il a trouvé seulement 3 cas dans lesquels la distribution de l'hémosidérine dans les organes et surtout la prolifération fibreuse correspondaient pleinement aux données de l'hémochromatose idiopathique. Par conséquent, nous pouvons avancer que trois sur 39 cas sont des cas "Morningstar", alors que le reste représente le groupe de simples hémosidéroses transfusionnelles.

Cette hypothèse est, dans l'état actuel de nos connaissances, la seule qui nous explique pourquoi un certain nombre de polytransfusés dont le tableau complet d'une hémochromatose typique, même après peu de transfusions, alors que d'autres, ayant reçu un plus grand nombre de transfusions, ne feront qu'une simple hémosidérose diffuse avec mélanodermie et gros foie, mais jamais de syndrome endocrinien, jamais d'atteinte cardiaque et très rarement de diabète.

Toutefois, il nous faut, actuellement nuancer un peu la position de Cottier. En effet, cet auteur pense que le primum movens est l'"apport excessif de fer". Il semble plus exact de dire que l'aggravation du trouble hémochromatosique sous-jacent n'est due qu'à l'anémie du sujet. La confirmation de ce fait a été donnée par Wyatt : dans l'étude de quatre sujets, ayant subi un traitement martial oral prolongé, il constate que la répartition pigmentaire de ces sujets est identique à celle de l'hémochromatose, sauf que les quantités

sont de beaucoup moindres (le 1/3 environ) fait lié à la courte survie de ces malades. Ces cas sont donc des hémochromatoses en "miniature" et d'évolution typique : augmentation de l'affinité tissulaire - augmentation de l'absorption intestinale - répartition du pigment aux viscères particulièrement avides au cours des hémochromatoses (foie et pancréas). L'anémie n'a joué que le rôle d'une chiquenaude sur un "potentiel" hémochromatosique en provoquant ainsi l'avalanche de toute l'évolution. Naturellement, celle-ci en l'absence d'un apport excessif de fer (transfusions ou fer oral) celle-ci serait trop lente pour être saisie et le malade serait mort avant l'installation de tout tsigne hémochromatosique.

CONCLUSION

L'étude des hémosidéroses et hémochromatoses transfusionnelles possède donc une valeur théorique énorme. Elle nous fait avancer davantage à la compréhension de l'hémochromatose idiopathique, en mettant l'accent sur la distinction fondamentale qui existe entre une augmentation isolée de l'absorption intestinale du fer et son augmentation liée à un accroissement général de l'affinité tissulaire du sujet. C'est en effet cette distinction qui nous permettra de différencier les hémosidéroses carentielles de l'hémochromatose idiopathique, problème de grande valeur pratique.

-:-

B/- HEMOSIDEROSES NUTRITIONNELLES.

1. Hémosidérose en Afrique du Sud.

C'est depuis les travaux des Gillman (27) sur les indigènes mal nourris pellagreux de l'Afrique du Sud, que nous connaissons ces formes d'hémosidéroses secondaires.

Ces auteurs ont entrepris l'étude systématique des foies par de nombreuses ponctions-biopsies (400 ponctions-biopsies chez 120 indigènes pellagreux). Ils ont ainsi constaté que 12,5 % de ceux-ci présentaient une cytosidérose hépatique massive avec cirrhose, qui ne devient fréquente qu'après 30 ans, avec une égale fréquence dans les deux sexes. Les images histologiques obtenues par les ponctions-biopsies répétées ont permis aux auteurs de décrire quatre stades successifs: stéatose - présence de pigments intra-cellulaires sans cirrhose - pigment plus abondant prédominant dans les cellules hépatiques mais s'étendant aussi dans les cellules de Kupffer et les espaces portes - cirrhose nette avec surcharge ferrique constante et abondante. En conclusion, les auteurs admettent que le trouble primitif du métabolisme du fer est intracellulaire.

Ce travail a suscité de nombreuses discussions. En effet, on a constaté rapidement que les quatre stades de Gillman sont trop schématiques, que souvent le pigment prédomine dans les éléments réticulo-endothéliaux et qu'en somme, les données hépatiques seules sont trop insuffisantes pour qu'on puisse tirer des conclusions.

Higginson, Gerritsen et Walker (39) ont présenté, plus récemment, un travail sur les Bantus mal nourris, travail très étendu et très complet comportant 44 nécropsies complétées, dans 21 cas, d'un dosage du fer viscéral, 252 nécropsies de contrôle et 110 ponctions-biopsies hépatiques.

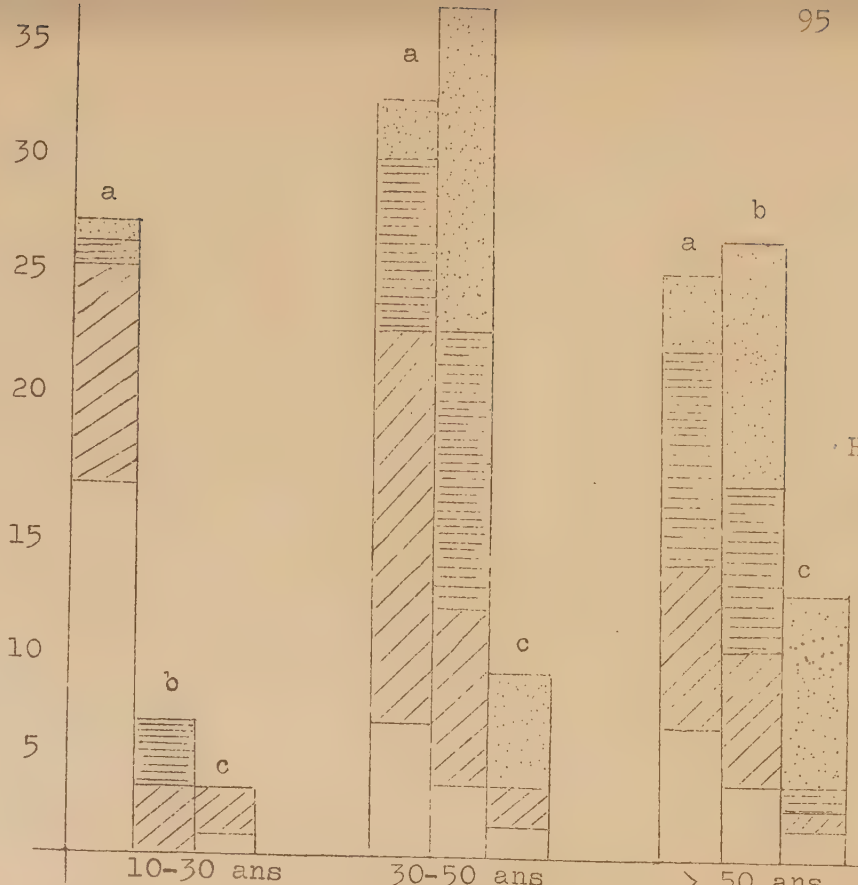
De cette étude très approfondie, nous extrairons quelques points d'une importance fondamentale :

1. L'histogramme ci-contre, qui montre les relations entre la fibrose hépatique et la sidérose chez 178 hommes, prouve bien leur manque de parallélisme. En effet, si ces deux facteurs étaient absolument parallèles et s'il existait entre eux un lien de cause à effet, l'accumulation progressive du fer au cours de la vie du sujet serait accompagnée d'une élévation parallèle de la fréquence des cirrhoses graves. Or, il n'en est rien.

On peut toutefois dire que, toutes les fois qu'on a noté, à l'analyse chimique, une forte concentration du fer hépatique, la plus grande partie de l'hémosidérine a apparu, à l'examen histologique, s'être située dans les travées fibreuses. Tout se passe donc comme si les travées de fibrose avaient permis un stockage plus marqué (Higginson et coll.).

2. La distribution viscérale du pigment fut très particulière. On peut noter (voir histogramme de Wyatt) qu'il existe un stockage très important dans le système réticulo-endothélial et le foie, répartition donc très distincte de celle trouvée au cours des hémochromatoses.

3. Le pancréas est très peu infiltré. En effet, sur 32 cas examinés , sept seulement présentent une pigmentation des cellules acineuses et des îlots de Langerhans. Mais



HISTOGRAMME DES RELATIONS ENTRE FIBROSE HEPATIQUE ET SIDEROSE
Groupes d'âge de 178 malades hommes
(D'après Higginson)

LEGENDE : Fibrose
a : foie normal
b : fibrose portale sans confluence des travées.
c : fibrose sévère (=cirrhose)

sidérose +++
- ++
- +
- 0

malgré cette infiltration, aucun diabète n'a été signalé.

4. L'examen du tube digestif nous fournit des renseignements de grande valeur.

Alors que l'estomac est absolument normal, sans trace de pigment, la 3ème et la 4ème portion du duodénum et surtout la partie adjacente du jéjunum sont extrêmement touchées par la pigmentation. L'examen microscopique montre l'apparition de grandes quantités de fer, même dans les cas légers. Dans le jéjunum, tous les éléments des villosités sont envahis par des amas de pigment intra- et extra-cellulaire. L'analyse chimique confirme ces faits, en mettant en évidence une quantité ferrique très importante, pouvant dépasser de 70 fois le taux normal. L'augmentation de la concentration ferrique du jéjunum suit parallèlement celle du foie et de la rate.

Les ganglions tributaires de ces portions intestinales sont constamment envahis par le pigment et d'une façon absolument parallèle : quand l'intestin est peu infiltré, les ganglions le sont peu aussi.

5. Dans plusieurs cas on signale une atrophie testiculaire avec gynécomastie, mais aucune corrélation n'existe entre elles et le degré de la sidérose viscérale ou de cirrhose hépatique.

Les travaux anatomiques de Higginson et coll. éclairent mieux les faits biologiques signalés par Bothwell. Nous avons vu que ce dernier a noté, chez un indigène mal nourri, le seul valable de la série examinée, l'existence d'une augmentation de l'absorption intestinale de Fe59, mais aussi l'existence d'un turnover sanguin très bas. Higginson et coll. nous donnent maintenant la confirmation anatomique de l'augmentation de l'absorption : les grandes quantités de

fer dans le jéjunum ne sont que le témoin d'une activité d'absorption très intense.

Le fer, donc, de ces sujets provient de l'accroissement de son absorption par le tube digestif. Or, cet accroissement est isolé, nous voulons dire, indépendant de toute augmentation de l'affinité tissulaire générale, d'où la répartition spéciale du métal et la diminution du turnover de Fe59 sanguin.

2. Hémosidérose des alcooliques.

En France, le problème se déplace un peu. La fréquence de l'intoxication alcoolique et du trouble carentiel qu'elle entraîne nous fournit un matériel d'étude un peu différent. Néanmoins, le parallèlisme entre les hémosidéroses alcooliques et les hémosidéroses des indigènes carencés est certain.

Malheureusement, on manque en France d'une étude aussi approfondie que celle de Higginson et coll. Les auteurs français ont cherché, jusqu'à tout dernièrement, la clef du problème dans l'étude isolée du foie et de sa sidérose. Or, ces données ne nous permettront jamais une classification valable des hémosidéroses, parce que, données non systématisées et inconstantes.

Dans l'état actuel de nos connaissances, deux méthodes peuvent servir comme bases de travail : le dosage chimique du fer dans chaque viscère et le turnover sanguin du Fe59.

La connaissance des hémosidéroses des alcooliques se base sur l'observation princeps de Cachera et Darnis (15) :

Au cours de l'évolution d'une cirrhose hypertrophique typique, une série de ponctions-biopsies permet de déceler, d'abord l'apparition progressive du pigment ferrugineux, qui

n'existait pas dans la première biopsie, ensuite son accumulation rapide et massive, en même temps que s'accusait fortement la mélanodermie et que s'aggravait la cirrhose. L'autopsie montra la diffusion de la sidérose à d'autres organes que le foie (*).

Cette observation a soulevé de nombreuses discussions et d'autant d'interprétations. Mais en définitive, la majorité des auteurs ont voulu y voir deux faits :

a) que la sidérose progressive représente "un nouvel élément aggravant les lésions antérieures" (Cachin),
b) que l'hémosidérose diffuse constatée lors de l'autopsie est la preuve d'un processus hémochromatosique.

Or, ces deux conclusions sont très contestables :
Parce que :

a) une multitude d'arguments expérimentaux et anatomiques tendent à démontrer que l'action du pigment ferrique sur le parenchyme hépatique est insignifiante ou nulle

Faits expérimentaux.

Plusieurs auteurs ont essayé de reproduire les lésions hémochromatosiques en provoquant une sidérose diffuse par injection parentérale de fer.

Ainsi Polson (64) a noté que l injection intra-péritonéale, intra-veineuse et intramusculaire de fer colloïdal chez le lapin ne détermine qu'une simple sidérose cantonnée souvent seulement au système réticulo-endothélial. Néanmoins, en prolongeant

---

(*) Malheureusement, les auteurs n'ont pas publié le compte rendu détaillé de la nécropsie.

l'expérimentation pendant plus de 8 mois, on peut voir apparaître une sidérose parenchymateuse. Mais, fait essentiel, on ne remarque jamais de cirrhose hépatique (durée maxima de l'expérimentation : 4 ans).

De même, Nissim (56) a essayé un grand nombre d'animaux (souris, rat, lapin, cobaye). Les injections intra-veineuses et intra-péritonéales de fer ont provoqué une sidérose diffuse sans cirrhose.

D'autres auteurs, comme Herbut se sont penchés à la reproduction de l'hémochromatose par injection de produits toxiques. Herbut a essayé l'alloxane (38). Ainsi, il a observé que certains animaux, ayant survécu aux troubles glycémiques, ont développé une fibrose hépatique et pancréatique importante. Les auteurs pensent qu'une substance comparable à l'alloxane associée à un régime hyperferrique pourrait reproduire très bien l'hémochromatose, caractérisée par la fibrose pancréatique et hépatique. Mais nous devons remarquer que ces lésions post-alloxaniques sont purement post-nécrotiques, c'est-à-dire très éloignées des lésions hémochromatosiques typiques, qui sont absolument primitives.

Enfin, signalons le très récent travail de Brown et coll. (Déc. 1957) (14). Les injections répétées de fer par voie intra-veineuse, à des chiens, pendant une très longue période (4-7 ans) ont déterminé une sidérose diffuse prédominant nettement dans le système réticulo-endothélial. Les auteurs n'ont jamais observé de cirrhose hépatique, de fibrose pancréatique, ni de diabète. Des résultats identiques ont été obtenus même après injection de sang total.

Toutes ces expériences sont basées sur l'injection parentérale du fer et sont, par conséquent, assez éloignées des conditions

humaines. En effet, le fer de l'hémochromatose vient de l'absorption intestinale excessive du fer alimentaire pendant de nombreuses années.

Les premiers travaux plus proches de la pathologie humaine parce que concernant l'absorption intestinale du fer, sont ceux de Kinney, Hegsted et Finch (46).

Ils divisent un lot de rats en quatre groupes, qu'ils soumettent à des régimes variables : 1èr groupe : régime normal ; 2ème groupe : régime normal + citrate de fer, 3ème groupe : régime carencé en protides et en graisses, 4ème groupe : régime carencé en protides et en graisses + citrate de fer.

Un mois plus tard, ils constatent que dans le groupe 2, il y a une petite augmentation du fer viscéral (13,5 mg de fer pour 100 g de foie sec), par rapport au groupe 1 (9 mg %). Le groupe 3 présente une quantité de fer normale. Par contre, dans le groupe 4 (régime carencé avec citrate de fer) l'infiltration ferrique est nette, visible au niveau du duodénum, du foie et de la rate, qui est très riche en fer (la distribution pigmentaire est analogue à celle de toute hémosidérose exogène). Le foie contient ainsi 69,6 mg de fer % au bout de 30 jours, et 169,2 mg %, après 60 jours.

Soulignons un fait essentiel : il n'y a pas de cirrhose, les lésions hépatiques ne dépassent pas la stéatose simple.

On a accusé les expériences de Kinney et coll. d'être trop courtes et de provoquer des accumulations ferriques insuffisantes pour créer la cirrhose hémochromatosique. C'est pourquoi Kinker a repris récemment (Décembre 1956) (65) les mêmes expériences.

La division en quatre groupe et les régimes [illegible] à l'Université de Kiang, [illegible] la quantité de citrate de fer incorporé dans le régime est plus forte.

Rather a réussi à prolonger l'expérimentation d'une façon notable, se rapprochant ainsi davantage des conditions humaines, où l'on considère que l'accumulation du fer se fait pendant de nombreuses années. Ainsi on remarque que p.e. dans le groupe 4 (régime carencé + fer) les durées de vie des animaux sont : 486 j. - 109 j. - 283 j. - 162 j. - 485 j. - 133 j. - 442 j. - 272 j. - 255 j. pour les animaux morts spontanément (le plus souvent d'une broncho-pneumonie), et de 518 j. pour trois d'entre eux qui ont été sacrifiés. Si l'on se rappelle que la vie moyenne d'un rat est de 750 j., on se rend compte que l'expérience a duré dans la majorité des cas, pendant la moitié ou les 2/3 de la vie des animaux.

Quels sont les résultats de Rather ?

Le fer hépatique était :

groupe 1 : 38,5 mg % en moyenne
groupe 2 : 1070 mg % -
groupe 3 : 73,8 mg % -
groupe 4 : 1815 mg % -

Or, malgré ces énormes quantités trouvées dans le groupe 4, on ne note aucune cirrhose. Le pigment existe à la fois dans les cellules de Küpffer et les cellules parenchymateuses, mais prédomine presque toujours dans les premières. Les zones périphériques des lobules sont les plus touchées. Le pancréas est dans l'ensemble épargné de toute infiltration. Les ganglions abdominaux sont envahis chez les rats des groupes 2 et 4, c'est-à-dire chez ceux qui ont absorbé intensément le fer alimentaire. Signalons enfin, que tous les rats ayant un régime riche en fer présentaient une atrophie testiculaire

sévère. L'hypophyse était par contre intacte.

Tous ces travaux expérimentaux, comme aussi ceux de Wyatt et Howell, qui confirment point par point les résultats de Rather, convergent vers la même conclusion : la sidérose hépatique, même intense, ne provoque pas de cirrhose.

Faits anatomiques :

Le travail de Higginson et coll. sur les Bantus appuie la conclusion ci-dessus. En effet, l'histogramme, que nous avons reproduit un peu plus haut, est caractéristique de l'évolution de deux éléments indépendants entre eux et évoluant chacun pour son propre compte. Si un lien étroit unissait la sidérose à la cirrhose, on aurait noté, le fer s'accumulant le long de la vie, une diminution progressive de la fréquence des foies normaux et leur quasi-disparition à un âge avancé de la vie, alors que la cirrhose atteindrait à ce moment leur totalité.

Il semble donc que l'origine de la cirrhose n'est pas la simple sidérose hépatique. La cause véritable de son apparition doit être recherchée ailleurs. Ainsi, Higginson (41) pense que le début de la cirrhose des Africains du Sud remonte à la première enfance, au cours de laquelle ces indigènes sont soumis à un régime très pauvre en acides aminés. Une telle carence est capable de déterminer des lésions infra-histologiques, mises en évidence uniquement par les tests biologiques, dont les perturbations sont très fréquentes même à un âge peu avancé. Ces altérations parenchymateuses semblent être irréversibles et se continuent ainsi pendant la vie adulte. Au cours de celle-ci, n'importe quelle nouvelle carence, fût-elle

minime, peut léser plus profondément des foies à fonctionnement déficient et être ainsi l'agent déclenchant de la fibrose.

Quant à la sidérose, elle est déterminée par l'absorption excessive du fer par la muqueuse digestive, absorption liée au régime très riche en fer et très pauvre en phosphates de la région (facteurs modifiant l'état du fer intra-intestinal , voir chapitre Fe59) en même temps qu'à une fragilisation de la muqueuse, fragilisation, dont l'intervention nous semble indispensable pour expliquer l'énorme surcharge en fer de ces sujets. En effet, la présence de grandes quantités de fer ferreux, très facilement absorbable, dans la lumière intestinale ne peut déterminer une sidérose diffuse que si le block muqueux se trouve très profondément déréglé par un facteur carenciel agissant sur la muqueuse elle-même.

Tout se passe donc, en pathologie humaine, comme si les carences étaient à la fois à l'origine de la cirrhose et de l'excès d'absorption ferrique (d'où l'association : cirrhose + sidérose diffuse), ces deux éléments étant toujours indépendants l'un de l'autre (x).

(x) Les rats de Rather n'ont pas présenté de cirrhose, étant donné que pour provoquer, expérimentalement, une cirrhose du type alcoolique, il faut à la fois un régime riche en graisses et pauvre en protides. C'est seulement de cette façon qu'on obtient la marche typique de la cirrhose humaine : stéatose - augmentation de la trame réticulaire - collagénisation de la réticuline avec diminution de la stéatose - fibrose progressivement diffuse. Un régime simplement hypoprotidique doit être, pour aboutir à la cirrhose, très poussé et provoque, d'ailleurs une fibrose cicatricielle, post-nécrotique.

La sidérose ne semble donc jouer qu'un rôle très secondaire, en altérant peu le fonctionnement hépatique. Le plus qu'on puisse dire est que, peut-être, une hépatosidérose très intense est en mesure de perturber davantage un foie fonctionnellement déficient par des causes antérieures. Ce rôle aggravant n'est d'ailleurs possible que si son accumulation se fait très rapidement et en grandes quantités. A ce propos, il nous faut rappeler les observations de Luongo et Bjornson (52) sur l'empoisonnement par le sulfate ferreux, où les auteurs notent que les lésions nécrotiques du foie sont très certainement dues à l'accumulation trop rapide du fer. D'autre part, nous avons vu que Bothwell pense que la myocardite pigmentaire est liée à une très rapide surcharge en fer du myocarde.

Ces faits tendent peut-être à démontrer que le pigment ferrique, massif et très rapidement accumulé, possède un certain rôle destructeur. Or, au cours des hémosidéroses alcooliques, la surcharge ferrique se fait très progressivement et, par conséquent, son rôle fibrogène doit être minime.

Il est, de toute façon, certain que le fer ne se comporte pas, dans l'organisme humain, comme un "corps étranger", comme on l'a soutenu. En effet, ce métal est utilisable par l'érythropoièse à tout moment, même dans les cas où il se trouve cantonné seulement dans le système réticulo-endothélial. D'autre part, le tissu animal réagissant de la même façon que le tissu humain envers un corps étranger, les rats de Rather ou les chiens de Brown, surchargés en fer, auraient présenté volontiers une cirrhose. On doit, en outre, souligner le fait qu'il existe, chez les Bantus, un certain nombre de foies très sidérosiques ne présentant aucune anomalie structurale, fait

qui contribue, comme les autres cités ci-dessus, à réfuter la notion "fer, corps étranger", notion qui prévoit une constance absolue des modifications anatomiques.

Enfin, ni Higginson, dans la sidérose des Bantus, ni Wyatt, dans les hémosidéroses transfusionnelles, ni Cachin (16) dans les sidéroses des alcooliques, n'ont confirmé la réalité de la "sidéro-nécrose", rencontrée par Cachera et Darnis à la périphérie des lobules hépatiques. Les amas pigmentaires du tissu fibreux ne proviennent pas de la désintégration des cellules parenchymateuses bourrées de pigment et englobées dans la fibrose, mais de la destruction des macrophages, en train de phagocyter le pigment ferrique apporté par la circulation sanguine (Wyatt). Il semble, d'ailleurs, qu'il existe une certaine migration macrophagique du centre du lobule vers la périphérie, migration qui est à l'origine d'une mobilisation du fer hépatique par voie lymphatique directe. Ainsi les ganglions les plus précocement touchés, au cours des hémosidéroses transfusionnelles, sont les tributaires des lymphatiques hépatiques (hile hépatique, et ganglions para-aortiques).

Par conséquent, il semble bien que le fer du tissu fibreux est, en grande partie, d'origine réticulo-endothéliale. Peut-être que quelques cellules hépatiques de la périphérie des lobules, ayant été englobées dans le tissu fibreux, y meurent en libérant leur pigment. Mais la fibrose est antérieure à leur mort et primitive, liée aux carences dans les sidéroses nutritionnelles, aux transfusions ou à l'anémie-anoxie dans les hémosidéroses transfusionnelles et à une déviation métabolique héréditaire dans l'hémochromatose idiopathique. (Harvier) (35)

b) L'étude des hémosidéroses transfusionnelles et nutritionnelles des Bantus démontre que la constatation d'une diffusion pigmentaire dans l'organisme n'implique pas le diagnostic d'hémochromatose. Pour deux raisons :

1 - La répartition pigmentaire dans les viscères est très différente de celle de l'hémochromatose et caractérisée par la prédominance dans le système réticulo-endothélial. On trouve ainsi énormément de pigment dans la rate, beaucoup dans le foie et très peu ou pas dans le pancréas, alors que dans l'hémochromatose la distribution est : énormément dans le foie, beaucoup dans le pancréas, très peu dans la rate (histogramme de Wyatt).

2 - Les données anatomiques des sidéroses nutritionnelles, appuyées par les données biologiques (fer radio-actif) sont en faveur d'une absorption intestinale augmentée à un degré extrêmement élevé, mais sans que l'affinité tissulaire générale soit modifiée.

D'où la conclusion de Wyatt :

"Dans les formes exogènes d'hémosidérose diffuse, il semble qu'il y a eu, pour quelque temps, du fer libre dans la circulation, fer capté ainsi par le système réticulo-endothélial. Par contre, la distribution pigmentaire au cours de l'hémochromatose indique une absorption stable et contrôlée du métal par pénétration primitive et rétention dans certaines cellules épithéliales".

Il est permis de penser que dans les formes exogènes l'accumulation ferrique est un phénomène passif, secondaire à une augmentation de l'absorption intestinale, carentielle ou anémie-anoxique. Par contre, dans

l'hémochromatose, il s'agit d'un phénomène actif, lié à l'augmentation de l'affinité tissulaire de certains viscères, secondaire à un trouble métabolique sous-jacent. Ce trouble intéressant plus électivement un certain groupe de cellules épithéliales est à l'origine de la distribution spéciale du pigment.

Il est, par conséquent, impossible de poser le diagnostic d'hémochromatose sur la simple constatation d'une diffusion pigmentaire. Il est nécessaire de mettre en évidence l'augmentation de l'affinité des tissus et, pour y parvenir, il n'y a, malheureusement, que deux moyens : du vivant du malade, la mesure du turnover du Fe59, injecté par voie intra-veineuse et à l'autopsie, le dosage chimique du fer viscéral nous conduisant à l'étude de sa répartition.

On avait espéré que la ponction-biopsie du foie aurait tranché le problème en mettant en évidence une différence d'atteinte des cellules parenchymateuses et des cellules réticulo-endothéliales et nous donnant ainsi une "image miniature" de la distribution générale du pigment. Or, ceci s'est révélé impossible. L'action des carences ou de l'anémie-anoxie sur les cellules hépatiques modifie considérablement la localisation du fer. C'est pourquoi les auteurs américains sont actuellement d'accord pour refuser à la ponction-biopsie toute valeur de distinction des formes exogènes de l'hémochromatose idiopathique. Cachin aussi, étudiant spécialement ce point, constate sur 4 hémosidéroses alcooliques, l'absence de toute systématisation dans la distribution du fer hépatique : un cas : sidérose des hématocytes uniquement.

trois cas : sidérose diffuse à la fois dans les cellules hépatiques et réticulo-endothéliales, prédominant même dans ces dernières dans un cas.

o

Comment se présentent les hémosidéroses des alcooliques ?

Cachin et coll. ont publié , tout dernièrement, (16), sept observations personnelles. Leur fréquence leur paraît d'emblée assez élevée, pourvu qu'on les recherche systématiquement au cours des cirrhoses éthyliques. Leurs caractères particuliers sont : grande latence clinique, évolution plus rapide et grave, perturbations fonctionnelles hépatiques plus constantes et plus importantes que dans la maladie idiopathique, fréquence de la stéatose et des lésions cellulaires hépatiques. La biopsie gastrique, qu'ils ont pratiquée systématiquement, leur paraît enfin indispensable pour "affirmer la diffusion du processus de cytosidérose et par conséquent porter le diagnostic d'hémochromatose". La constatation d'un trouble du métabolisme du fer par des examens biologiques (fer sérique, épreuve d'hypersidérémie provoquée, étude de la capacité de fixation du fer in vitro) appuie, en dernier lieu, le diagnostic.

En conclusion, chez un alcoolique, ayant tous les caractères cliniques et biologiques d'une cirrhose, on pratique une ponction-biopsie du foie, qui montre une cytosidérose importante, associée à une cirrhose "active": altérations cellulaires plus ou moins étendues, infiltration lymphocytaire intense, modifications structurales importantes (Rathmr) (65). Devant l'abondance du pigment, on pense à une hémochromatose et l'on pratique une gastro-biopsie (qui se révèle positive) en demandant en même temps la mesure du fer sérique (qui se montre inconstamment élevé).

Ce tableau correspond exactement à celui de l'hémosidérose nutritionnelle des Bantus, très différente, nous l'avons vu, de l'hémo-

chromatose idiopathique.

Reprenons la discussion de la valeur des critères diagnostiques :

A/- La ponction-biopsie du foie n'a qu'une valeur d'orientation, parce qu'elle met en évidence uniquement une surcharge en fer, surcharge que nous connaissons actuellement être très fréquente et banale dans les cirrhoses. Rauber (87) et Weill (78) ont signalé ce fait depuis longtemps. Plus récemment, Lereboullet , Levillain et Debesse (51) remarquent que 10 % de simples précirrhotiques présentent une cytosidérose hépatique massive. Or, l'origine de ce fer peut être double:

1 - Endogène. Des hémorragies digestives, péritonéales ou même locales hépatiques sont en cause très fréquemment (étant donné la tendance hémorragique des cirrhotiques). Dans la statistique de Borks (1928) on retrouve neuf cas de cytosidérose hépatique importante, due très certainement à des hémorragies digestives que les malades avaient présentées antérieurement. Even a rencontré des cytosidéroses hépatiques dans des cas d'ascite hémorragique.

Par conséquent, toute cytosidérose hépatique n'est pas une preuve de l'augmentation du fer total de l'organisme. Dans ces cas post-hémorragiques, où il s'agit d'un phénomène local (dépôt ferrique de provenance sanguine) , on ne retrouve qu'une simple pigmentation des ganglions para-aortiques, pigmentation signalée déjà par Borks et expliquée par la mobilisation secondaire (voie lymphatique directe) du fer hépatique (Wyatt). Dans tous ces cas, où on trouve dans les antécédents des hémorragies digestives, il est tout à fait aléatoire de chercher une diffusion plus importante du pigment.

2 - Exogène. Il s'agit, dans ce cas, du fer alimentaire, puisque le seul apport ferrique possible est l'alimentation. A la suite d'une augmentation de l'absorption intestinale, le fer total de l'organisme s'accroît et infiltre les viscères. La cause de cette augmentation n'est que l'intoxication alcoolique associée à ses carences habituelles. Il s'agit du même processus qui est à l'origine de l'hémosidérose des Bantus.

B/- La mise en évidence de la diffusion du pigment dans l'organisme présente de grandes difficultés.

Certains arguments anatomiques enlèvent à la biopsie gastrique toute valeur en ce sens. En effet, les nécropsies des hémosidéroses alcooliques ont révélé que le pigment ferrique atteint électivement l'estomac, alors que le jéjunum et l'oesophage sont normaux. Pourquoi donc cette prédilection ? Wyatt constate que dans les hémosidéroses transfusionnelles sévères la totalité du tube digestif est pigmentée, sans qu'on puisse distinguer une partie élective. Le fer ayant diffusé dans tout l'organisme, infiltre tout le tube digestif comme le reste des viscères. Pourquoi donc uniquement dans l'estomac dans les hémosidéroses alcooliques ? Higginson et coll. signalent, chez les Bantus, la prédilection du pigment pour la première partie du jéjunum, prédilection très marquée, puisque cette portion intestinale présente souvent 70 fois plus de fer que dans les conditions normales, alors que le reste du tube digestif est peu ou pas touché. Nous avons vu que ce fait est la preuve anatomique de l'intensité de l'absorption intestinale. Nous pensons qu'il s'agit exactement de ce même phénomène, dans les cas de sidéroses alcooliques. Il semble bien que la présence du pigment dans la muqueuse gastrique est simplement la preuve de l'absorption du fer à ce niveau. Il s'agit donc

d'une cytosidérose primitive, nullement en rapport avec une diffusion secondaire. La différence de localisation entre Bantus et alcooliques réside dans la différence de leurs causes : l'intoxication alcoolique touche l'estomac, alors que les carences multiples des premiers touchent le jéjunum.

Le problème de la mise en évidence de la diffusion pigmentaire reste donc sans réponse. Il n'existe, en effet, aucun moyen pratique nous permettant de la déceler d'une façon constante. Les seules méthodes d'un certain recours sont la biopsie cutanée et la ponction de la moelle osseuse.

La biopsie cutanée nécessite, pour qu'elle soit positive, un stade très avancé d'hémosidérose, avec diffusion extrême, tout en étant, d'ailleurs, très inconstante. Toutefois, elle semble plus fréquemment positive dans l'hémochromatose idiopathique que dans les formes exogènes.

Quant à la ponction de la moelle osseuse, elle n'a jamais été pratiquée au cours des hémosidéroses nutritionnelles. Nous connaissons, néanmoins, qu'elle a une certaine valeur dans la distinction des hémosidéroses transfusionnelles et de l'hémochromatose (Beutler) (6). En effet, au cours de ces dernières, le pigment s'y trouve en quantités normales ou très rarement élevées (à un stade très avancé) et présente l'aspect caractéristique de grains en paquets, uniformes, cristalloïdes. Par contre, au cours des hémosidéroses transfusionnelles, il est, constamment, en grande abondance et d'un tout autre aspect. Il est probable que les mêmes données soient retrouvées au cours des hémosidéroses alcooliques, caractérisées, elles aussi, comme les transfusionnelles, par un envahissement pigmentaire du système réticulo-endothélial.

En dehors de ces deux examens, dont nous voyons la faible valeur pratique, et dans l'impossibilité où nous nous trouvons de pratiquer des prélèvements des viscères profonds, comme le pancréas, nous sommes totalement désarmés. Mais la réponse au problème pourrait être donnée indirectement, par l'évaluation de l'importance du stockage ferrique. En effet, la diffusion pigmentaire ne représente , en fin de compte, qu'une augmentation du pool ferrique total. Comment donc évaluer l'augmentation des réserves ?

Il n'y a, pour le moment, que deux méthodes assez fidèles :

1. La mesure du taux du fer sérique.

Malgré les affirmations de Kleckner (48), qui lui ôte toute valeur, il semble bien acquis qu'une augmentation du fer sérique reflète une augmentation des réserves.

Mais nous devons mettre l'accent sur une exception de grande importance au cours des hémosidéroses alcooliques : les nécroses hépatiques. En effet, les travaux de Stone et Runball (1955) (74) et ceux, plus récents, de Schamroth et coll. (avril 1956) (69) font ressortir que "toute nécrose hépatique peut provoquer une élévation de la sidérémie". Reissmann (66) et coll. l'ont confirmé déjà par l'expérimentation. A ce propos, il convient de rappeler le cas suivant, publié par Schamroth : Il s'agit d'un malade présentant le tableau clinique typique d'une cirrhose alcoolique. Le fer sérique s'est révélé très élevé , au-dessus de 250 gamma %. L'autopsie a mis en évidence une grande infiltration cellulaire non granuleuse occupant les espaces interlobulaires accompagnée de nombreux foyers de nécrose et de régénération. Petite prolifération néo-canaliculaire. Pas de stéatose.

On se rend bien compte que l'hypersidérémie est liée, dans ce cas, aux nécroses hépatiques.

La fréquence de ces nécroses para-cirrhotiques semble assez importante. Chase et coll. signalent que, sur 66 cirrhoses de Laënnec, neuf présentent des nécroses cellulaires plus ou moins étendues. D'ailleurs d'autres processus peuvent produire des nécroses hépatiques et, par conséquent, une élévation de la sidérémie. Nous reproduisons ici un cas de cancer hépatique que nous avons pu étudier :

M. F..., 56 ans, entre dans le service pour asthénie profonde (1954). Les premiers troubles remontent à 1952, où une polydipsie avec polyphagie font découvrir un diabète. La malade est très modérément éthylique et ancien obèse. A l'examen clinique, on est frappé par une certaine pigmentation des parties découvertes. Le foie déborde de 3 travers de doigts, ferme, lisse, indolent. Il se plaint de douleurs à l'hypochondre droit à irradiations scapulaires. Diarrhée intermittente. Circulation collatérale légère. Ascite d'abondance moyenne. Oedèmes des membres inférieurs. Subictère. Le complet hépatique est perturbé. On ne note aucune glycosurie : le diabète, apparu deux ans auparavant, a totalement disparu. On signale enfin un léger hypogonadisme. Coeur normal. Fond d'oeil normal.

Le fer sérique est de 217 gamma %, avec rapport de saturation égal à 1.

La nécropsie met en évidence une cirrhose annulaire, dont la majorité de nodules de régénération sont frappés de nécrose brutale. Il existe un épithélioma hépatocellulaire de type trabéculaire, avec quelques zones très denses. Son extension sanguine et lymphatique intra-hépatique est d'une ampleur exceptionnelle. Le pancréas est fibreux, mais indemne de toute pigmentation ferrique. D'ailleurs,

aucun autre organe ne présente d'infiltration pigmentaire.

Le tableau clinique suggestif et l'hypersidérémie nous avaient orientés vers le diagnostic d'hémochromatose. L'autopsie a redressé totalement notre opinion. Notre erreur fut d'accorder au fer sérique une valeur trop grande. Son élévation est, ici, post-nécrotique.

Nous devons donc, devant une hypersidérémie chez un cirrhotique, nous demander quelle peut être la part d'une nécrose ignorée. Contrôler l'élévation du fer sérique par la ponction-biopsie serait logique mais de peu de valeur pratique, puisque le fragment peut facilement passer à côté de plages nécrotiques existantes.

En conclusion, l'existence possible de ces nécroses nous interdit de poser le diagnostic d'hémosidérose, chez tout cirrhotique présentant une hypersidérémie.

Malgré cette restriction majeure, le fer sérique conserve toujours sa valeur d'orientation, étant donné que le plus grand nombre de cirrhoses banales, non nécrotiques, s'accompagnent d'une baisse du taux ferrique avec baisse parallèle de la capacité totale de saturation. Nous devons donc garder l'équation : élévation du fer sérique = augmentation des réserves ferriques de l'organisme. Mais nous ne pouvons pas dire que toute augmentation des réserves s'accompagne nécessairement d'une élévation du taux du fer sérique. Plusieurs auteurs, dont Kleckner et Cachin, ont publié des cas d'hémosidérose indiscutable où le taux du fer sérique était absolument normal. Il y a, en outre, un certain nombre d'infections chroniques qui provoquent une baisse de ce taux, alors que les réserves tissulaires sont augmentées (Finch), (24).

En conclusion :

Une élévation du fer sérique correspond souvent (les nécroses hépatiques mises à part) à une surcharge en fer, alors que l'inverse n'est pas vrai.

Il est inutile de rappeler que l'augmentation des réserves ne signifie pas hémochromatose, si intense qu'elle soit. Toute hémosidérose exogène, transfusionnelle, nutritionnelle ou expérimentale s'accompagne d'une telle augmentation.

2 - Capacité totale de saturation de la sidérophiline.

Normalement, la sidérophiline sérique peut capter 320 gamma de fer pour 100 cc de sang sérum (capacité totale de saturation). Elle est habituellement saturée au tiers de sa capacité (Schapira).

Dans les hémosidéroses, la capacité totale de saturation est, en général, abaissée à 220-250 gamma %. Le taux du fer sérique étant élevé, il y a une augmentation notable du rapport fer sérique/capacité de saturation, qui tend vers l'unité (*)

La valeur de cet examen est petite. Il semble avoir une valeur de contrôle, en complétant la mesure du fer sérique : la baisse

---

(*) Dans un travail récent, Gillman et coll. (26) signalent qu'il existe entre la cytosidérose des Bantus et l'hémochromatose des différences biologiques. En mesurant le taux de fer sérique et la capacité totale de saturation de la sidérophiline, ils constatent qu'au cours de la sidérose non compliquée le taux du fer sérique est, en moyenne, supérieur à la normale, tout en restant inférieur à celui de l'hémochromatose, alors que la capacité totale de saturation est très élevée, s'opposant ainsi à la baisse habituelle de l'hémochromatose.

habituelle (d'ailleurs inconstante) de la capacité serait un élément de plus en faveur de l'augmentation des réserves ferriques. D'autre part, un fer sérique légèrement élevé associé à cette baisse acquiert une certaine valeur, qu'il n'aurait pas eue en son absence.

L'étude de ce rapport possède une grande importance dans les hyposidérinémies, où il nous permet de distinguer la chute du fer sérique de l'anémie hypochrome (où la capacité de saturation est très augmentée) de celle d'une anémie banale, liée à un processus carcinomateux, urémique ou infectieux (où la capacité de saturation est très diminuée).

Nous ne ferons enfin que citer deux méthodes d'une importance très secondaire.

a) Epreuve d'hypersidérémie provoquée par ingestion orale de sulfate ferreux (Jasinski, Hemmeler).

Nous avons vu que l'exagération de la déposition viscérale constitue la grande cause d'erreurs de cette épreuve.

Mais il y en a d'autres :

- quelques malades atteints de troubles digestifs peuvent présenter un aplatissement de la courbe, par non absorption du fer.

- Crawley et Bothwell ont prouvé que la vitesse de l'activité érythropoiétique influence considérablement l'absorption du fer, indépendamment des réserves tissulaires.

Cette épreuve est ainsi de moins en moins pratiquée.

b) Les saignées.

Le nombre des saignées nécessaires pour provoquer un début d'anémie pourrait nous donner une idée approximative des réserves ferriques.

Mais elles ne sont praticables que dans les hémochromatoses et après que le diagnostic soit posé (Macgreggor) (53).

La mise en évidence, par toutes ces méthodes, de l'augmentation des réserves de l'organisme a, cependant, peu de valeur pratique. En effet, pourquoi s'acharner à prouver la diffusion du pigment chez un alcoolique banal?

Si l'on est persuadé que l'hémosidérose alcoolique n'est pas du tout une hémochromatose, si l'on a la conviction que l'action du fer sur les cellules est minime ou nulle, sa constatation ne résoudra absolument aucun problème pronostique ou thérapeutique.

L'hémosidérose des alcooliques est un phénomène banal, dû à l'augmentation de l'absorption du fer par l'estomac. Elle ne comporte aucune sanction thérapeutique ou pronostique spéciale. Ces sujets ne feront jamais une insuffisance gonadique plus marquée que celle liée à la cirrhose, un diabète important ou une atteinte myocardique.

Nous sommes néanmoins loin de conclure à l'impossibilité d'une liaison entre l'alcoolisme et l'hémochromatose idiopathique.

Nous avons vu, dans la partie clinique de ce travail, qu'un grand nombre d'éthyliques avérés déclenchent un diabète très tardivement et meurent rapidement après celui-ci. Tout se passe, donc, comme si l'éthylisme aggravait le trouble hémochromatosique, jusqu'alors latent.

La compréhension de ce fait est maintenant plus facile, puisque nous connaissons l'existence indiscutable des hémochromatoses latentes déclenchées par l'anémie et les transfusions (Cottier).

Ces deux faits convergent vers le même point : une hémochromatose latente, c'est-à-dire un simple "potentiel" hémochromatosique, peut se transformer en la maladie sous l'influence d'une agression prolongée, qu'elle soit une intoxication alcoolique ou une anémie transfusée. Mais même dans ces cas, l'hémochromatose conservera ses caractères anatomiques et biologiques propres, qui la distingueront de la simple hémosidérose alcoolique ou transfusionnelle.

-:-

DIAGNOSTIC

-:-

Le grand problème différentiel de l'hémochromatose idiopathique est l'hémosidérose alcoolique. Plusieurs fois, après avoir prouvé, par une série d'examens (voir chapitre précédent), l'existence d'une diffusion ferrique chez un grand éthylique, nous nous sommes posé la question suivante : S'agit-il d'une simple hémosidérose ou d'une hémochromatose idiopathique, aggravée par l'alcoolisme ?

Certes, une telle question n'est possible que devant une forme incomplète de la maladie. En effet, le tableau complet de l'hémochromatose, comme celui que nous rencontrons habituellement dans les services de diabétologie, est si caractéristique et si particulier que le clinicien le découvre sans grande difficulté. Mais dans les formes incomplètes, comme celles sans diabète ou sans troubles endocriniens marqués, le problème devient très difficile, puisque l'hémosidérose s'accompagne souvent de signes presque identiques.

La fréquente identité clinique de ces deux affections a fait dire que l'hémochromatose ne représente qu'une forme particulière de la cirrhose éthylique. L'individualité même de la maladie a été longuement discutée. On a, tout simplement, pensé que l'hémochromatose ne constitue qu'un choix arbitraire de quelques cas de cirrhose alcoolique, ayant

présenté un diabète (association possible et même plus fréquente qu'on ne le croit) ou un tableau hypogonadique plus marqué que d'habitude.

On cite, à ce propos, le travail de Herbut et Tamaki (1946) (37). Ces auteurs signalent, en effet, que tous les stades intermédiaires entre la cirrhose simple et l' "hémochromatose" peuvent exister. En étudiant 60 cas de cirrhose, ils ont distingué six stades :

1. Cirrhose du foie, sans pigment + fibrose du pancréas , sans diabète ni pigment 16 cas
2. Cirrhose sans pigment + fibrose du pancréas avec diabète, sans pigment. 3 cas.
3. Cirrhose avec pigment + fibrose du pancréas, sans diabète, ni pigment. 20 cas.
4. Cirrhose du foie sans pigment + fibrose du pancréas, avec diabète, sans pigment 2 cas.
5. Cirrhose avec pigment + fibrose du pancréas, sans diabète, mais avec pigment. 8 cas Il y a en outre, du pigment dans les surrénales, le corps thyroïde, etc...
6. Cirrhose du foie avec pigment + fibrose du pancréas, avec diabète et avec pigment. Hémosidérose diffuse.

La seule valeur que nous pouvons accorder à ce travail est qu'il nous prouve, d'une façon formelle, que l'origine du diabète est tout autre que la simple infiltration pigmentaire du pancréas.

En effet, en ce qui concerne la marche des stades évolutifs, il perd tout son intérêt, puisque les cas étudiés ne sont pas des hémochromatoses mais de simples hémosidéroses alcooliques, sauf, peut-être, le 6ème groupe. Il est, par conséquent, normal qu'il y ait des stades de transition entre celle-ci et la cirrhose éthylique.

La forme du début de l'hémochromatose est caractérisée anatomiquement par l'infiltra-

tion du foie et du pancréas seulement, sans aucune trace de pigment aux autres viscères. Ceci est dû à la pénétration primitive, élective, du pigment dans ces deux organes. Par contre, au cours des hémosidéroses alcooliques, la pigmentation du pancréas est liée à la diffusion du pigment dans l'organisme. Elle est, donc, secondaire.

o

En fait, les deux affections étant différentes, le diagnostic doit être possible. Nous procéderons ainsi à leur distinction étape par étape, en construisant un plan diagnostique :

Clinique

1. Hépatomégalie.

Signe majeur, en l'absence duquel il est impossible de poser un diagnostic. En effet, il semble bien que les cas de cirrhose atrophique signalés par Even n'étaient pas des hémochromatoses.

Certes, si le sujet est éthylique, ce signe ne résout aucun problème.

2. Pigmentation cutanée.

Elle est d'habitude diffuse, avec une intensité plus marquée au niveau des zones découvertes. Déjà, son reflet métallique grisâtre peut évoquer l'hémochromatose idiopathique.

Mais, aussi souvent, elle est fruste : 13 de nos 27 cas présentaient une pigmentation peu nette, localisée à la face, au cou, aux faces d'extension des membres. Même, chez un cas, on ne fait mention d'aucune pigmentation.

La fréquence de la pigmentation cutanée chez les alcooliques avancés diminue certes la valeur de ce signe. Il garde néanmoins son impor-

tance : il est en effet très suggestif.

3. Troubles endocriniens.

Ils sont de très grande valeur. Nous ne posons que très rarement le diagnostic, en leur absence.

Ils sont quasi-constants, souvent très marqués sous forme d'une impuissance totale (rare chez les alcooliques simples) et d'une chute des poils.

Le taux des 17-cétostéroïdes urinaires est constamment abaissé : nous trouvons, en général, le taux moyen de 7-8 mg/24 h chez l'homme (chiffres normaux du laboratoire : 16-17 mg/24h).

Une telle atteinte profonde du système endocrinien est exceptionnelle au cours de cirrhoses simples (54). Sa constatation est, donc, très en faveur de l'hémochromatose idiopathique.

4. Diabète.

Il n'a de valeur que quand il est franc. Une simple diminution de la tolérance au glucose a peu d'intérêt, puisqu'elle peut être fréquemment rencontrée au cours de la cirrhose simple (*).

L'association, certes, de diabète et de cirrhose est assez fréquente. Herbut et Tamaki (37) trouvent 12 diabètes sur 115 cas de cirrhose banale.

(*) Zimmerman et coll. (Arch. of Int.Med. 5 : 1953, 577) en étudiant la courbe d'hyperglycémie provoquée constatent que, souvent, dans les cirrhoses, son point de départ est élevé, la flèche plus marquée et son retour à la normale plus lent que chez le sujet normal. Elle est, donc, du type paradiabétique.

Devant une telle association, les problèmes diagnostiques deviennent particulièrement difficiles, surtout quand le sujet est un peu pigmenté. Dans ce cas, le diagnostic sera basé, sur le plan clinique, par la recherche du syndrome hypogonadique qui, s'il est marqué, tranchera la question, et, sur le plan anatomique, par la ponction-biopsie du foie.

Ponction-biopsie du foie.

Cet examen reste capital (73), bien que le fragment ramené soit, souvent, de dimensions trop restreintes, pour lui accorder de valeur absolue. En effet, il peut oublier une cirrhose, une stéatose étendue, ou des plages nécrotiques cellulaires. Parfois même il peut intéresser une partie du parenchyme hépatique indemne de toute pigmentation alors que le reste de l'organe est extrêmement infiltré (Harvier) (35).

En n'admettant ainsi que les résultats, constatés sur plusieurs ponctions-biopsies (au moins deux), quels peuvent être les renseignements fournis ?

a) Association cirrhose + pigmentation massive.

Nous connaissons que cette association est le minimum indispensable au diagnostic d'hémochromatose. Elle est de très grande valeur, chez les sujets non éthyliques. Dans le cas contraire, nous devrons éliminer la simple "cirrhose pigmentée", qui peut présenter approximativement le même aspect.

On a pensé, autrefois, qu'on pourrait distinguer les deux affections en se fondant sur le degré de la pigmentation hépatique, qui serait très modérée, chez les alcooliques, et massive chez les hémochromatosiques. Mais, dernièrement, Lereboullet et coll. ont démontré que l'infiltration massive du foie n'est

pas rare chez les cirrhotiques et se rencontrerait même dans 10 % des cas. Il est, par conséquent, très difficile de conclure sur le simple degré de l'infiltration ferrique.

b) Distribution du pigment dans les éléments cellulaires hépatiques.

Au cours de l'hémochromatose idiopathique, le fer touche électivement les cellules parenchymateuses, dont l'affinité est augmentée. Par contre, au cours des hémosidéroses alcooliques, il intéresse en premier lieu, le système réticulo-endothélial, capté par celui-ci lors de sa diffusion passive dans l'organisme.

Nous avons vu que ce mode de distribution ne se retrouve pas au niveau du foie. En effet, d'autres facteurs viennent le perturber d'une façon notable, soit par l'action des carences sur les cellules parenchymateuses, qui se fragilisent ainsi considérablement, soit par une baisse concomitante de l'action phagocytaire des cellules réticulo-endothéliales.

c) L'aspect histologique général du foie.

Nous insisterons davantage sur cette notion, qui quoique classique, n'a pas retenu beaucoup l'attention des auteurs.

L'aspect histologique général du foie ne sera connu avec précision qu'à la nécropsie. Mais, parfois, le fragment de la ponction-biopsie étant suffisamment volumineux, cet examen sera en mesure de fournir des renseignements très intéressants.

La lésion hémochromatosique fondamentale est une cirrhose, d'un type particulier ; elle est, en effet, "inactive" (Rather) (65).

Elle présente habituellement une topographie annulaire, avec un tissu fibreux très diffus, très dense, très abondant, en bandes

larges séparant le parenchyme en des nodules finement dessinés. La sclérose est riche en néo-canalicules biliaires et contient souvent des macrophages bourrés de pigment. L'absence de tout pigment libre dans le tissu fibreux est possible. Enfin, l'infiltration lymphocytaire est nulle, ou, dans l'ensemble, très modérée.

La régénération cellulaire est peu accusée. Les cellules sont peu altérées : il n'a pas de stéatose ni d'images de désintégration cellulaire.

L'infiltration pigmentaire est massive, diffuse. Elle touche surtout les éléments parenchymateux, et, en second lieu, les cellules de Kupffer, mais cette prédominance est inconstante.

Sur huit nécropsies détaillées que nous avons pu faire, nous avons rencontré l'aspect typique ci-dessus deux fois. Il s'agissait de sujets relativement jeunes (47 et 43 ans) morts tous les deux, d'une insuffisance cardiaque d'évolution rapide, caractéristique de l'hémochromatose du jeune. Ils étaient indemnes de toute intoxication alcoolique et présentaient des antécédents familiaux suggestifs (l'un signale un frère diabétique et dit que sa mère était bronzée, l'autre que son père était bronzé, diabétique et hépatique).

Les six autres sujets étaient d'un certain âge et, tous, alcooliques avérés. Les modifications histologiques du foie sont beaucoup moins typiques : elles prennent, en effet, les caractères d'une cirrhose "active", comparable à toute cirrhose de Laënnec banale. Ces lésions s'opposent, point par point, aux lésions hémochromatosiques citées ci-dessus.

Il est certain que, chez ces sujets, l'intoxication alcoolique a modifié, à son profit,

les lésions typiques de l'hémochromatose. Des plages stéatosiques, des infiltrats inflammatoires, des territoires de régénération marquée viennent changer totalement l'aspect hépatique. Dès lors, l'examen du foie seul est insuffisant (*) pour résoudre le problème. Même à la nécropsie, la distinction entre les deux affections reste difficile. La seule méthode, capable d'éclaircir la question, est le dosage chimique du fer des viscères et l'étude de sa répartition. Dans l'état actuel de nos connaissances, c'est le seul moyen valable (*) .

o

Enfin notons simplement (nous avons discuté leur valeur dans le chapitre des "hémosidéroses nutritionnelles") les examens qui mettent en évidence l'augmentation des réserves ferriques ou la diffusion pigmentaire.

1. Fer sérique et capacité totale de saturation.

Leur rapport est augmenté quand les réserves en fer sont augmentées. Mais ce fait n'a aucune valeur de distinction entre hémosidérose et hémochromatose.

Par contre, quand il est abaissé ou normal, il n'est en faveur ni d'une baisse ni d'une quantité normale de fer.

(*) Il est nécessaire de souligner ici le fait qu'en matière d'hémochromatose, en dehors du dosage chimique du fer viscéral, qui s'avère indispensable, une nécropsie ne sera jamais complète si l'on ne pratique pas des prélèvements du tube digestif (estomac, duodénum et jéjunum) et des glandes endocrines (thyroïde, surrénales, hypophyse). Nous insistons sur ce fait, parce que nous avons souffert, pendant tout le cours de ce travail du caractère incomplet des comptes rendus des auteurs.

2. Biopsie du derme. Très inconstamment positive. Elle semble, toutefois, plus fréquemment positive au cours des hémochromatoses.

3. Biopsie de la moelle osseuse.

C'est surtout l'aspect de l'hémosidérine qui possède une certaine valeur.

Etat hépatique.

En général, l'hémochromatose altère peu les épreuves fonctionnelles hépatiques. C'est seulement chez le 1/4 de nos malades (non alcooliques) que les perturbations deviennent assez importantes. Le reste présente , dans l'ensemble, un fonctionnement hépatique très satisfaisant, ce qui contraste avec l'étendue des modifications anatomiques du foie (4).

Par contre, tous nos alcooliques ont des épreuves très perturbées. Sur ce point, l'alcoolisme et l'hémochromatose agissent dans le même sens et aggravent considérablement les fonctions du foie. D'ailleurs, leur majorité meurt d'un état de décompensation hépatique.

Chez les cirrhotiques banaux, les perturbations sont plus constantes et plus fréquentes. Mais ceci nous aide très peu à résoudre notre problème qui consiste à différencier l'hémosidérose alcoolique de l'hémochromatose aggravée par un alcoolisme concomitant.

o

A la fin de cette longue série d'examens, dont aucun n'est pathognomonique, le problème reste souvent sans réponse.

L'exemple suivant illustrera les difficultés qu'on est obligé d'affronter :

M. C. entre en mars 1953, à l'âge de 57 ans. La découverte de la maladie remonte à novembre 1950, quand une radiographie systématique fait découvrir une tuberculose pulmonaire. En même temps, on découvre le diabète. Il rentre en mars 1953, à la suite d'un déséquilibre glycémique.

Sujet modérément éthylique. Rien de particulier dans les antécédents personnels (sauf une obésité ancienne de + 20 %) ou familiaux. A l'examen, on note une pigmentation modérée : "aspect général grisâtre"

Le taux du fer sérique est de 300 gamma % et le rapport de saturation .0,8.

Le foie déborde de deux travers de doigts. Il est dur, lisse, indolent, Prothrombine 70%, thymol 7 u. M.L., Gros 2,35 cc, Hanger +, cholestérol total 2 g/l. et estérifié 1,14 g/l. (rapport 0,57).

La ponction-biopsie du foie ramène un fragment qui montre : "Bandes de sclérose riches en néo-canalicules biliaires. Infiltration lymphocytaire inflammatoire polymorphe modérée. Clarifications cellulaires très marquées. Stéatose modérée. Quelques altérations nucléaires. Pigment ferrugineux en faible quantité".

L'équilibre du diabète s'avère aisé avec 58 u. d'IPZ et 6 u. d'insuline-ordinaire. La glycosurie oscille toutefois, aux environs de 20 g/24 h.

Le coeur est normal, le fond d'oeil aussi. Mais à la radiographie des membres les pédieuses sont visibles. Tension artérielle = 180-90 mm de Hg

La tuberculose pulmonaire évolue normalement, sous un traitement antibiotique et collapsothérapique.

Nous avons perdu de vue le malade depuis avril 1953.

Ce cas fait appel à deux sortes d'interprétation :

1. Il ne s'agit pas d'hémochromatose parce que :

a) il n'y a pas de syndrome hypogonadique

b) la ponction-biopsie du foie a montré très peu de pigment,

mais d'une simple hémosidérose, étant donné qu'il a :

- des antécédents éthyliques chargés,
- une cirrhose,
- une augmentation des réserves ferriques (fer sérique très élevé).

et où le diabète ne représente qu'un épisode fortuit chez un cirrhotique banal.

2. Il s'agit d'une hémochromatose, mais incomplète, sans signes endocriniens, et où la ponction-biopsie du foie - pratiquée une seule fois - a intéressé un endroit peu infiltré de l'organe, ce qui est possible.

Or, pour résoudre le problème, nous n'avons qu'à chercher à mettre en évidence le témoin principal du trouble hémochromatosique, témoin qui n'est autre que l'augmentation de l'affinité tissulaire du sujet. Et le seul moyen pour y parvenir est la mesure du turnover du fer marqué injecté par voie intra-veineuse. Il s'agit là de la seule méthode qui, en mettant en lumière les mouvements et le métabolisme du fer, tranchera définitivement la question.

-:-

CONCLUSIONS

-:-

1. Nous avons étudié, à propos de 25 cas, le tableau clinique et l'évolution du diabète bronzé.

De cette étude, il ressort que les caractères du diabète de l'hémochromatose idiopathique sont identiques à ceux du diabète ordinaire. Il ne nous semble ni particulièrement acidocétosique, ni insulino-résistant, ni instable. La seule différence que nous notons est l'absence presque totale de lésions dégénératives (deux cas seulement de rétinite au stade 2), absence liée à un substratum biologique différent (bêta-lipoprotéines normales).

2. Il n'existe pas de critère clinique (y compris le fer sérique et la ponction biopsie du foie) nous permettant d'affirmer le diagnostic d'hémochromatose. Une telle lacune explique pourquoi ce diagnostic a été posé devant un certain nombre d'affections caractérisées par une surcharge ferrique, mais d'étiologies très différente (transfusions, carences). L'extension et la latitude, qu'on lui a données de cette façon, ont estompé les frontières exactes de la vieille individualité de la cirrhose pigmentaire de Hanot et Chauffard.

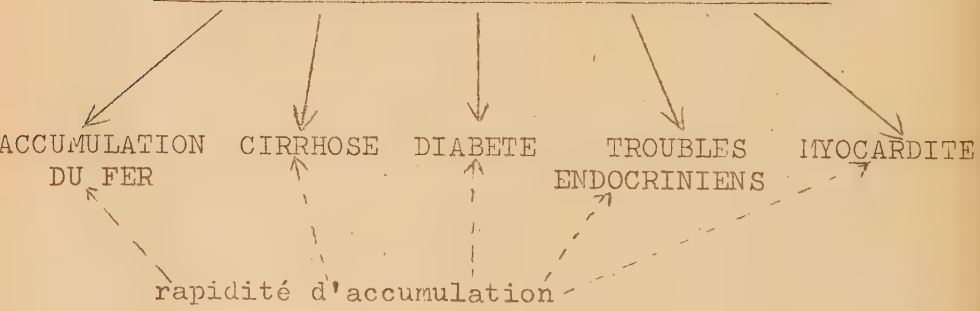
3. A cet égard, la présence du diabète possède, en elle-même, une importance diagnostique considérable. Il faut, en effet, souligner sa rareté dans les autres formes de surcharge ferrique.

4. Du point de vue pathogénique, il a été démontré que la surcharge ferrique du pancréas ne suffit pas à expliquer le diabète.

5. Les travaux modernes ont prouvé que le métabolisme du fer est très perturbé dans le sens d'une augmentation de l'affinité tissulaire et ceci exclusivement dans l'hémochromatose idiopathique. Cette affinité semble intéresser électivement les éléments épithéliaux et le coeur.

6. Nous pensons que le diabète de l'hémochromatose idiopathique est dû à un trouble enzymatique comparable, mais non identique, à celui du diabète ordinaire. Ce même trouble, diffus, important, tient aussi sous sa dépendance la cirrhose hépatique, le déficit endocrinien et, enfin, le trouble même du métabolisme du fer.

Nous proposons, par conséquent, pour donner une idée générale du processus hémochromatosique, le schéma suivant :



-:-

Vu :
Le Président :
signé : JUSTIN-BESANÇON

Vu :
Le Doyen :
signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

-:-

1 - ALPER T., SAVAGE D., BOTHWELL T.
Radioiron studies in a case of hemochromatosis
J. Lab.Clin.Med. 1951 37 p. 665

2 - AZERAD E.
Le diabète bronzé
Arch.Biol.Méd. 1954 p. 25

3 - BADENOCH J., CALLENDER S.
Iron metabolism in steatorrhea. The use of radio-active iron in studies of absorption and utilization
Blood 1954 9 p. 123

4 - BENHAMOU J., HARTMANN L., FAUVERT R.
Fonctionnement du foie dans l'hémochromatose
R.I. Hépatologie 1955 5 p. 14

5 - BERTOLANI F., SQUADRINI F.
Le foie dans quelques formes de sidérose expérimentale
R.I.Hépatologie 1956 6 p. 389

6 - BEUTLER E.
Clinical evaluation of iron stores
N.Eng.J. of Med. 1957 p. 692

7 - BOTHWELL T., van LINGEN B., ALPER T., Du PREEZ.
The cardiac complications of hemochromatosis. Report of a case including radio-iron studies and a note on etiology
Am.Heart J. 1952 43 p. 333

8 - BOTHWELL T., van DOORN-WITTKAMPF
Du PREEZ M., ALPER T.
Absorption of iron. Radioiron studies in idiopathic hemochromatosis, malnutritionnal cytosiderosis and transfusionnal hemosiderosis
J.Lab.& Clin. Med. 1953 p. 836

9 - BOTHWELL T., ELLIS B., van DOORN-WITTKAMPF, ABRAHAM O.
Radioiron studies in hemochromatosis
J.Lab.& Clin.Med. 1955 45 p. 167

10 - BOTHWELL T., MALLET B., OLIVER R., SMITH M.
Inability to assess absorption of iron from plasma radioiron curves
Brit.J.of Haematology 1955 1 p. 352

11 - BOTHWELL T., MALLET B.
Diurnal variations in the turnover of iron through the plasma
Clin.Sc. 1955 14 p. 235

12 - BOTHWELL T., CALLENDER S., MALLET B. WITTS L.
The study of erythropoiesis using tracer quantities of radio-active iron
Brit.J.Haem. 1956 2 p. 1

13 - BRASSEUR C.
Hémochromatose ou hémosidérose exogène par transfusions répétées
Acta Clinica Belgica 1957 p. 205

14 - BROWN E., DUBACH R., SMITH D., REYNARFARJE C., MOORE C.
Studies in iron transportation and metabolism 1 . Long term iron overload in dogs
J.Lab.& Clin.Med. 1957 50 p. 862

15 - CACHERA R., DARNIS F.
Rapports entre pancréas et foie dans les hémochromatoses (étude anatomique)
R.I.Hépatologie 1956 2 p. 163

16 - CACHIN M., PERGOLA F., DE VILLAIN R., LELUC R., DEBESSE B.
L'hémochromatose secondaire des alcooliques
Sem.Hôp.Paris 1957 33 p. 3174

17 - CHODOS R., ROSS J., APT L., POLLYCOVE M., HALKETT J.
The absorption of radio-iron labelled food and iron salts in normal and iron-deficient subjects and in idiopathic hemochromatosis
J.Clin.Invest. 1957 p. 334

18 - COGLI V., NAPOLITANO L., SCURO L.
Observations sur le tableau électrophorétique des séro-protéines de l'hémochromatose
Sez.Prat. Il Policlinico 1955 62 p. 789

19 - COTTIER H.
Transfusionssiderose und allgemeine Hämochromatose
Schweiz.Med.Wschr. 1952 35 p. 873

20 - DARNIS F.
Les hémochromatoses
R.I. Hépatologie 1955 N° I consacré aux hémochromatoses

21 - DARNIS F.
Hémochromatose secondaire des alcooliques
Entretiens de Bichat 1955

22 - DAVIES D.
Secondary hemochromatosis
The Lancet 1955 p. 1064

23 - DEBRE R., SCHAPIRA G., DREYFUS J.C., SCHAPIRA F.
Métabolisme du fer chez les descendants des malades atteints de cirrhose bronzée
B.M.Soc.Méd.Hôp.Paris 1952 p. 665

24 - FINCH Cl., HEGSTED M., KINNEY T.
Iron metabolism. The pathophysiology of iron storage
Blood 1950 5 p. 983

25 - GILBERT-DREYFUS , SAVOIE J.
Insuffisance testiculaire dans la cirrhose bronzée (à propos de 14 cas)
Sem.Hôp.Paris 1954 p. 3527

26 - GILLMAN T., HATHORN M., CANHAM P.
Hemochromatosis, african nutritionnal siderosis and experimental siderosis in animals
The Lancet 1957 ii p. 173

27 - GILLMAN J., GILLMAN T.
The pathogenesis of Cytosiderosis (Haemochromatosis) as evidenced in malnourished Africans
Gastroenterology 1947 8 p. 19

28 - GITLOW S., BAYERS M.,
Metabolism of iron. 1. Intraveinous iron tolerance test in normal subjects and in patients with hemochromatosis
J.Lab.& Clin.Med. 1952 39 p. 337

29 - GOLDISH R., AUFERHEIDE A.
Secondary hemochromatosis. 2. Report of a case not attribuable to blood transfusions
Blood 1953 8 p. 837

30 - GUBLER C.
Absorption and metabolism of iron
Science 1956 123 p. 87

31 - HAHN P., BALE W.
Radioactive iron absorption by gastro-intestinal tract. Influence of anemia, anoxia, and antecedent feedings. Distribution in growing dogs
J.Exp.Med. 1943 78 p. 169

32 - HAHN P., CAROTHERS, DERBY, and col.
Iron metabolism in human pregnancy as studied with the radioactive isotope (Fe59)
Am.J.Obst.and Gyn. 1951 61 p. 477

33 - HAMILTON L., GUBLER C., CARTWRIGHT G., WINTROBE M.
Diurnal variations in the plasma iron level in man
Proc.Soc.Exp.Biol. 1950 75 p. 65

34 - HARTMANN L.
Electrophorèse des protéines sériques au cours des maladies du foie
Gazette Méd.France 1954 61 p. 549

35 - HARVIER D., Di MATTEO J., BESCOL-LIVERSAC
Ponction-biopsie du foie et cirrhose pigmentaire
Presse Médicale 1956 61 p. 423

36 - HEGSTED M., FINCH C., KINNEY C.
The influence of diet on iron absorption. 2. The interrelation of iron and phosphorus
J.Exp.Med. 1949 90 p. 147

37 - HERBUT P., TAMAKI H.
Cirrhosis of the liver and diabetes as related to hemochromatosis
Amer.J.of Clin.Path. 1946 16 p. 640

38 - HERBUT P., WATSON J., PERKINS E.
Alloxan in experimental hemochromatosis
Amer.J.of Clin.Path. 1946 16 p. 506

39 - HIGGINSON J., GERRITSEN Th., WALKER A.
Siderosis in the Bantu of Southern Africa
Amer.J. of Path. 1953 29 p. 779

40 - HIGGINSON J., KEELER K., ANDERSON M., WALKER A.
Serum iron levels in siderosis due to habitually excessive iron intake
J.of Clin.Investig. 1957 34 p. 1723

41 - HIGGINSON J., GROBBELAAR B., WALKER A.
Hepatic fibrosis and cirrhosis in man in relation to malnutrition
Amer.J. of Path. 1957 33 p. 29

42 - HOFSTETTER J.
Dangers du traitement de l'hémochromatose par saignées.
Gastroentérologie (Basel) 1957 87 p.186

43 - HUFF R., HENNESY T., AUSTIN R., GARCIA J., ROBERTS B., LAURENCE J.
Plasma and red cell iron turnover in normal subjects and in patients having various hematopoietic disorders
J.of Clin.Invest. 1950 29 p. 1041

44 - KARK R.
Two cases of aplastic anemia.
Guy's Hosp.Rep. 1937 vol.87 p. 343

45 - KINNEY T. et coll.
Effect of Ethionine-induced pancreatic damage on iron absorption
J.Exp.Med. 1955 102 p. 151

46 - KINNEY T., HEGSTED M., FINCH Cl.
The influence of diet on iron absorption. 1. The pathology of iron excess
J.Exp.Med. 1949 90 p. 137

47 - KLECHNER M., BEGGENSTROSS A., WEISS J.
Hemochromatosis and transfusionnal siderosis
Amer.J.of Med. 1954 16 p. 382

48 - KLECKNER M., HINES Il., KARK R., BAKER L.
Clinical features, pathology and therapy of hemochromatosis
J.A.M.A. 1955 p. 1471

49 - KOENIG V., WEIGER R., SOWINSKI R.
Electrophoretic analysis of sera from a patient with hemochromatosis and diabetes resistant to insulin
J.Lab. & Clin.Med. 1956 47 p. 862

50 - LANINI G.
Etude du métabolisme du fer au moyen du Fe 59 Observation d'un cas d'hémochromatose.
Helvetica Medica Acta 1955 p. 401

51 - LEREBOULLET, LEVILLAIN, DEBESSE et coll.
Hépatosidérose : sa fréquence chez les alcooliques (étude statistique de 350 examens anatomiques) Séance de la Soc.Med. (29 Juin 1956)

52 - LUONGO M., BJORNSON S.
The liver in ferrous sulfate poisoning
N.Engl.J.ofMed. 1954 251 p. 995

53 - MACGREGGOR A., RAMSAY W.
Iron metabolism during treatment of idiopathic hemochromatosis
The Lancet 1957 ii p. 1314

54 - MAHAUDRAU D., DUERISAY J.
Etat fonctionnel du cortex surrénal au cours des cirrhoses alcooliques
R.I.Hépatologie 1955 5 p. 1065

55 - MORNINGSTAR W.
Exogenous hemochromatosis (a report of three cases)
Arch. of Path. 1955 59 p. 355

56 - NISSIM J.A.
Experimental siderosis. A study of distribution delayed effects and metabolism of various amounts of various iron preparations
J.Path.Bact. 1953 66 p. 185

57 - PEAN G.
Hémochromatose exogène post-transfusionnelle
R.I. Hépatologie 1955 5 p. 45

58 - PENGELLY C., JONES P.
Acquired hemochromatosis following multiple blood transfusions for hypoplastic anemia
Lancet 1956 ii p. 445

59 - PETERSON R., ETTINGER R.
Radioactive iron absorption in siderosis (hemochromatosis) of the liver
Amer.J. of Med. 1953 15 p. 518

60 - PETERSON R., MANN J.
Transport of radioactive iron in the intestinal lymphe
Amer.J. of Physiology 1952 169 p. 763

61 - PIRART J., GATES P.
Remarques sur l'hérédité de l'hémochromatose (à propos de 3 cas d'hémosidérose sans cirrhose)
Presse Médicale 1954 p. 1566

62 - PIRART J.
Métabolisme du fer et ses rapports avec la pathogénie et le traitement de l'hémochromatose
Brux.Méd. 1957 p. 729

63 - PIRART J., CARPENT J.
Aspects dynamiques de l'hémochromatose
Acta Gastro-enterologica Belgica 1955 18 p. 7

64 - POLSON C.
The failure of prolonged administration of iron to cause hemochromatosis
Brit.J. of Exp.Path. 1933 14 p. 73

65 - RATHER L.
Hemochromatosis and hemosiderosis. Does iron overload cause diffuse fibrosis of the liver ?
Amer.J. of Med. 1956 p. 857

66 - REISSMAN et coll.
The serum iron in experimental hepatocellular necrosis
J.Lab.Clin.Med. 1954 43 p. 572

67 - REMOUCHAMPS
Ponction-biopsie du foie et la gastroscopie-biopsie dans le diabète bronzé
Acta Gastro-enterologica Belgica 1953 16 p. 161

68 - RICHTER G.
A study of hemosiderosis with the aid of electron microscopy. With observations on the relationship between hemosiderosis and ferritin
J. of Exp.Med. 1957 106 p. 203

69 - SCHAMROTH L., EDELSTEIN W., POLITZER W., STEVENS N.
Serum iron in the diagnosis of hepato-biliary disease
Brit.Med.J. 1956 7 p. 960

70 - SCHARNEY L., SCHWARTZ L., WASSERMAN L., PORT S., LEAVITT D.
Pool systems in iron metabolism with special reference to polycythemia vera
Proc.Soc.Exp.Biol. 1954 87 p. 489

71 - SCHWARTZ S., BLUMENTHAL S.
Exogenous hemochromatosis resulting from blood transfusions
Blood 1948 3 p. 617

72 - SETA X.
Du diagnostic des cirrhoses pigmentaires.
Thèse Marseille 1954 N° 21

73 - STAUFFER M., BUTT H., DOCKERTY M.
Hemochromatosis : clinical features and methods of diagnosis in 27 cases
Gastroenterology 1954 27 p. 311

74 - STONE C., RUMBALL J., HARRET C.
An evaluation of the serum iron in liver disease
Am.J. of Int.Med. 1955 p. 229

75 - VASSAR Ph., TAYLOR D.
Effects of Hypooxia on Iron absorption in rats
Proc.Soc.Exp.Biol. 1956 93 p. 504

76 - VOSBURGH G., FLEXNER L., COWIE D.
The determination of radioactive iron in biological material
J.Biol.Chem. 1948 175 p. 391

77 - WARTER J., WEILL J.P.
Agents chélateurs dans l'hémochromatose. Méthode thérapeutique ou test de diagnostic ?
Presse Médicale 1957 p. 1371

78 - WEILL J.P.
Contribution à l'étude de la cirrhose pigmentaire
Thèse Strasbourg 1954

79 - WOMACK, BROWNLEE
Hemosiderosis following repeated blood transfusions
Amer.Pract.Digest. Treatment 1950 1 p. 731

80 - WYATT J., HOWELL J.
Experimental induction of iron overload in the rat. Morphologic alterations due to dietary siderosis
AM.A. Arch.Path. 1953 55 p. 466

81 - WYATT J.,
Patterns of pathological iron storage. Exogenous siderosis in chronic anemia.
Arch. of Path. 1956 p. 42

82 - ZELTMECHER K., BEVANS M.
Aplastic anemia and its variations with hemochromatosis
Arch.Int.Med. 1945 75 p. 395

83 - GIRARD M., PLANCHU M. , FAYOLLE L.
Contribution à l'étude clinique de la C.P.
J. de Méd. de Lyon 1957 38 p. 39

84 - BOULIN R., BAMBERGER J.
Hémochromatose familiale
Sem.Hôp.Paris 1953 29 p. 3153

85 - DUBACH R., CALLENDER S. et MOORE C.
Studies in iron transportation and metabolism. Absorption of radioactive iron in patients with anemia
anemia of varied etiology
Blood 1948 3 p. 526

86 - BOTHWELL T. MALLET
Erythrokinetics
Blood May 1957

87 - RAUBER G.
Hémochromatose et ponction-biopsie du foie
Rev.Int.Hépat. 1955 5 p. 27

-:-